

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Katedra demografie a geodemografie

Studijní program: Demografie



Bc. Ondřej Čady

**VLIV SCREENINGOVÝCH PROGRAMŮ KARCINOMU KOLOREKTA
NA SMRTNOST A INCIDENCI TOHOTO ONEMOCNĚNÍ V ČR
MODELOVANÝ POMOCÍ APC PŘÍSTUPU**

Effect of colorectal cancer screening programs
on lethality and incidence from this disease in the Czech Republic
modeled by an APC approach

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: Mgr. Klára Hulíková Tesárková

Praha 2012

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 27. dubna 2012

.....

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval mé školitelce Mgr. Kláře Hulíkové Tesárkové za fascinující ochotu zásobovat moji osobu svými cennými připomínkami, RNDr. Borisi Burcinovi, Ph.D. za přínosné rady, podněty a trpělivost a doc. RNDr. Karlu Zvárovi, CSc. za prvotní dodání kuráže se do tématu pustit.

Vliv screeningových programů karcinomu kolorekta na smrtnost a incidenci tohoto onemocnění v ČR modelovaný pomocí APC přístupu

Abstrakt

Práce nejprve uvede do problematiky kolorektálního karcinomu – jeho epidemiologie a screeningových možností. Poté se věnuje její hlavní náplni, čímž je prokázání vlivu národních screeningových programů karcinomu kolorekta na následně pozorovatelné hodnoty smrtnosti a incidence tohoto onemocnění. Jakožto vhodný nástroj byla k tomuto účelu zvolena skupina tzv. APC modelů, jejichž aplikací na data Národního onkologického registru ČR za období let 1980–2009 se práce snaží dokázat předpokládaný redukční efekt celoplošného screeningového programu na zmíněné ukazatele. S využitím modelu AP, sestaveného na základě dat za období předcházející screeningu, byly predikovány hodnoty smrtnosti a incidence i za období následující, v nichž screening již probíhal. Prostým porovnáním těchto odhadů a pozorovaných hodnot bylo zjištěno, že skutečná smrtnost i incidence je u obou pohlaví znatelně nižší, nežli odhaduje model nepředpokládající screeningový zásah. Existenci takového rozdílu lze interpretovat jako potvrzení pozitivního vlivu screeningu kolorektálního karcinomu.

Klíčová slova: APC modely, incidence, kolorektální karcinom, screening, smrtnost

Effect of colorectal cancer screening programs on lethality and incidence from this disease in the Czech Republic modeled by an APC approach

Abstract

This work will first introduce the problems related to the colorectal cancer – its epidemiology and screening possibilities. Next the main topic is addressed – i.e. to ascertain the influence of national screening programmes for colorectal cancer on really observed data of lethality and incidence of this disease. Group of so-called APC models was selected as a useful tool for this purpose. Applying these methods on data of The National Oncological Registry of the Czech Republic for the period between 1980 till 2009 this work aims to prove expected reducing effect of area-wide screening programme on incidence and lethality related to colorectal cancer. Using the AP model and data of previous period before the screening introduction (i.e. 1980–1999) the values of incidence and lethality were predicted for the period in question (i.e. 2000–2009). Mere comparison of this predicted values with really observed data showed that real lethality and incidence was significantly lower in both sexes as compared to the model without the screening intervention. Difference between predicted and real data corroborates positive influence of colorectal cancer screening.

Keywords: APC models, colorectal cancer, incidence, lethality, screening

OBSAH

Přehled použitých zkratk.....	3
Seznam tabulek	5
Seznam obrázků	6
1 Úvod	8
1.1 Cíle a vstupní předpoklady práce	9
1.2 Struktura práce.....	10
1.3 Metodologický přístup.....	11
2 Modelované ukazatele	13
2.1 Definice modelovaných ukazatelů.....	13
2.1.1 Smrtnost.....	14
2.1.2 Incidence.....	14
3 Zdrojová data.....	16
3.1 Národní onkologický registr	17
3.1.1 Systém pro vizualizaci onkologických dat	18
3.2 Přehled použitých dat	19
4 Epidemiologie kolorektálního karcinomu	20
4.1 Rizikové faktory	22
4.2 Diagnostika a léčba.....	24
4.3 Epidemiologická situace v České republice i dalších státech.....	27
5 Screening kolorektálního karcinomu.....	35
5.1 Národní screeningový program	35
5.2 Úrovně prevence kolorektálního karcinomu	39
5.3 Screeningové metody	41
5.3.1 Test na okultní krvácení ve stolici (TOKS).....	41
5.3.2 Kolonoskopie.....	43
5.3.3 Sigmoidoskopie	45
5.3.4 Irigografie	46
5.3.5 Digitální vyšetření konečníku per rectum.....	47
5.3.6 Metody dosud v režimu klinického testování	47

5.4	Hodnocení screeningového programu České republiky	48
6	APC modely.....	52
6.1	Specifika APC modelů	52
6.2	Prvotní vizualizace pozorovaných měř smrtnosti a incidence.....	56
6.3	Age-period model	60
6.4	Age-cohort model	62
6.5	Age-drift model	64
6.6	Age-period-cohort model	66
7	Vyhodnocení vlivu screeningu kolorektálního karcinomu.....	70
8	Závěr	85
	Seznam použité literatury.....	90
	Přílohy	96

PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK

AC model	Model věk-kohorta (<i>Age-Cohort Model</i>)
AP model	Model věk-období (<i>Age-Period Model</i>)
APC model	Model věk-období-kohorta (<i>Age-Period-Cohort Model</i>)
CA 19-9	Karbohydrát antigen 19-9 (<i>Carbohydrate Antigen 19-9</i>)
CEA	Karcinoembryonální antigen (<i>Carcinoembryonic Antigen</i>)
CT	Počítačová tomografie (<i>Computer Tomography</i>)
ČR	Česká republika
DCO	Pouze na základě Listu o prohlídce mrtvého (<i>Death Certificate Only</i>)
DNA	Deoxyribonukleová kyselina (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
FAP	Familiární adenomatózní polypóza (<i>Familiar Adenomatous Polyposis</i>)
FOBT	Test na okultní krvácení ve stolici (<i>Fecal Occult Blood Test</i>)
GLM	Zobecněný lineární model; obecný lineární model (<i>Generalized Linear Model; General Linear Model</i>)
HNPCC	Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (<i>Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer</i>)
IACR	Mezinárodní asociace onkologických registrů (<i>International Association of Cancer Registries</i>)
IBA MU	Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity
IBD	Nespecifické střevní záněty (<i>Inflammatory Bowel Disease</i>)
ICD	Mezinárodní klasifikace nemocí a souvisejících zdravotních problémů (<i>International Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KSRZIS	Koordinační středisko pro resortní zdravotnické informační systémy
MAPE	Průměrná absolutní chyba odhadu (<i>Mean Absolute Prediction Error</i>)
MISCAN	Mikrosimulační screeningová analýza (<i>The Microsimulation Screening Analysis</i>)
MKN	Mezinárodní klasifikace nemocí a souvisejících zdravotních problémů
MPE	Průměrná chyba odhadu (<i>Mean Prediction Error</i>)
MSPE	Průměrná čtvercová chyba odhadu (<i>Mean Squared Prediction Error</i>)
NOR	Národní onkologický registr
PCB	Polychlorované bifenyls (<i>Polychlorinated Biphenyls</i>)
PET	Pozitronová emisní tomografie (<i>Positron Emission Tomography</i>)

POPINPopulační informace (*Population Information*)
SVOD.....Software pro vizualizaci onkologických dat
TNM.....Nádor, uzlina, metastáza (*Tumor, Node, Metastasis*)
TOKSTest na okultní krvácení ve stolici
USA.....Spojené státy americké (*United States of America*)

SEZNAM TABULEK

Tab. 1	Prognóza pětiletého přežití pacientů s kolorektálním karcinomem dle klinických stádií.....	26
Tab. 2	Kumulativní rizika onemocnění zhoubnými novotvary v roce 2009.....	32
Tab. 3	Výsledky screeningových kolonoskopií provedených v České republice v letech 2006–2011	51
Tab. 4	Ukazatele kvality AP modelů vycházejících z různých referenčních období.....	72
Tab. 5	Porovnání modelových odhadů věkově specifických měr smrtnosti a incidence kolorektálního karcinomu za neexistence screeningu se skutečností roku 2009 (relativní rozdíly).....	81
Tab. 6	Porovnání modelových odhadů počtů zemřelých a onemocnělých kolorektálním karcinomem za neexistence screeningu se skutečností roku 2009 (absolutní rozdíly).....	82

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1	Adenomové polypy na sliznici tlustého střeva	22
Obr. 2	Klinická stádia nádorového onemocnění tlustého střeva.....	25
Obr. 3	Odhad incidence a smrtnosti na deset nejrozšířenějších onkologických diagnóz ve světové populaci v roce 2008 (standardizováno na světový standard, muži)	27
Obr. 4	Odhad incidence a smrtnosti na deset nejrozšířenějších onkologických diagnóz ve světové populaci v roce 2008 (standardizováno na světový standard, ženy).....	28
Obr. 5	Incidence a smrtnost kolorektálního karcinomu v zemích světa v roce 2008(standardizováno na světový standard, muži)	29
Obr. 6	Incidence a smrtnost kolorektálního karcinomu v zemích světa v roce 2008 (standardizováno na světový standard, ženy)	29
Obr. 7	Dlouhodobý vývoj incidence a smrtnosti kolorektálního karcinomu u osob starších padesáti let dle pohlaví (roky 1977–2009).....	30
Obr. 8	Kumulativní riziko vzniku kolorektálního karcinomu dle pohlaví (srovnání období 1985–1989 s obdobím 2005–2009)	31
Obr. 9	Věková struktura pacientů s kolorektálním karcinomem (roky 1990–2009)	33
Obr. 10	Zastoupení klinických stádií kolorektálního karcinomu v době diagnózy (roky 1982–2009)	34
Obr. 11	Schéma vyšetření kolonoskopem.....	44
Obr. 12	Schéma vyšetření sigmoideoskopem	46
Obr. 13	Schéma vyšetření irigografií (příp. virtuální kolonoskopií).....	47
Obr. 14	Vývoj pokrytí cílové populace (muži i ženy starší padesáti let) screeningem kolorektálního karcinomu mezi lety 2001–2009	49
Obr. 15	Pokrytí cílové populace screeningem kolorektálního karcinomu dle pohlaví a věkových skupin v letech 2006–2007	50
Obr. 16	Znázornění sdílení osob v sousedících syntetických kohortách	56
Obr. 17	Lexisův diagram – struktura dat vstupujících do analýzy.....	57
Obr. 18	Sada grafů popisujících vstupní data (smrtnost, muži)	59
Obr. 19	AP model (smrtnost, muži).....	61
Obr. 20	AC model (smrtnost, muži)	63
Obr. 21	Age-drift model (smrtnost, muži)	65
Obr. 22	APC model (smrtnost, muži)	69
Obr. 23	Vizualizace agregování vstupních dat do vhodných pětiletých období.....	71

Obr. 24	Porovnání pozorované smrtnosti a jejích odhadů modelem AP v referenčním období	73
Obr. 25	Porovnání pozorované incidence a jejích odhadů modelem AP v referenčním období	74
Obr. 26	Modelované poměry smrtnosti a jejich predikce do roku 2009	76
Obr. 27	Modelované poměry incidence a jejich predikce do roku 2009	77
Obr. 28	Porovnání pozorovaných hodnot smrtnosti a jejich odhadů predikovaných za neexistence screeningu pro rok 2009	79
Obr. 29	Porovnání pozorovaných hodnot incidence a jejich odhadů predikovaných za neexistence screeningu pro rok 2009	80
Obr. 30	Absolutní rozdíly pozorovaných a predikovaných počtů událostí pro rok 2009	83

Kapitola 1

Úvod

Tato diplomová práce pojednává o kolorektálním karcinomu¹, neboli, je-li Vám snad bližší sice poněkud delší, ovšem o to srozumitelnější český ekvivalent tohoto pojmenování, o nádorovém onemocnění tlustého střeva a konečníku.

Kolorektální karcinom je ve vyspělých státech v posledních dekádách jednou z vůbec nejobvyklejších onkologických diagnóz, a stal se tím tudíž v těchto zemích rovněž i jednou z nejčastějších příčin smrti v důsledku maligního (neboli zhoubného) nádorového onemocnění. Ve skupině demograficky vyspělých zemí, do níž patří všechny evropské státy společně s USA, Japonskem a Austrálií, zaujímá kolorektální karcinom v incidenci třetí a ve smrtnosti² dokonce druhé místo mezi nádorovými onemocněními (Ferlay, Shin, Bray, 2010). I kdyby se tak Česká republika držela zcela v průměru z hlediska světových statistik, nebyla by to nijak pozitivní situace – skutečnost je však ještě mnohem horší, protože v tomto pohledu dosahuje Česká republika mimořádně nadprůměrných hodnot smrtnosti a incidence tohoto onemocnění a zaujímá tak, zejména u mužské složky populace, mezi zeměmi světa jedno z vedoucích postavení. Již po mnoho let v České republice každoročně onemocní kolorektálním karcinomem zhruba 8 000 lidí a téměř 4 500 osob na tento zhoubný nádor zemře (Dušek, Mužík, Kubásek, 2011). Takto smutné statistiky nás mohou uvádět až v údiv, zvláště pokud vezmeme v úvahu, jak dlouhodobý proces kancerogeneze, tedy postupný přerod normálních buněk v buňky rakovinné, v případě kolorektálního karcinomu je (uvádí se minimální doba rozvoje deset let). Kolorektální karcinom tak dokonce, pokud se jeho přítomnost rozpozná v časném stadiu, patří mezi nejlépe prevencí zjištělné a následně léčitelné zhoubné novotvary (Zavoral, Suchánek, Závada, 2009). Předchozích několik řádek nám vlastně přímo nabízí odpověď na otázku, jakým způsobem by bylo možno ve skutečnosti tak špatnou situaci zvrátit. Onou odpovědí je bezpochyby zavedení účinné prevence – a to jak prevence primární, týkající se životosprávy a jídelníčku každého jednotlivce, kterou se ovšem tato práce ze své podstaty tolik nezabývá, tak především prevence sekundární, jejímž pomyslným cílem je záchyt případného zhoubného

¹ Proč se toto onemocnění vlastně nazývá kolorektálním karcinomem? Jako takřka všechna cizokrajně znějící pojmenování, i toto má své kořeny v latině. *Colon* znamená v překladu tračník (tedy, s výjimkou slepého střeva s červovitým přívěškem a konečníku, celé tlusté střevo) a *rectum* konečník (význam slova karcinom snad netřeba osvětlovat) – ono spojení kolorektální karcinom tedy dvěma slovy označuje přesně totéž, na co by cizími vlivy neposkvřněná čeština potřebovala slov pět (nádorové onemocnění tlustého střeva a konečníku).

² Přesnou definici základních pojmů této práce – incidence a smrtnosti – lze nalézt v následující kapitole (s. 14)

nádoru ještě ve stadiu, které je plně vyléčitelné zásluhou tzv. depistáže, tedy včasnou diagnostikou u zatím bezpříznakových jedinců – jinými slovy screeningem³. Právě to byl ostatně důvod, proč se ve vyspělých zemích včetně České republiky nakonec přistoupilo k organizování celoplošných programů screeningu kolorektálního karcinomu (abychom byli úplně přesní, samozřejmě nejen jeho, avšak ostatními onemocněními se v této práci zabývat nebudeme). S odstupem času se nám tak nabízí dosud nepříliš probádané pole zhodnocování efektivity takovýchto programů.

1.1 Cíle a vstupní předpoklady práce

Ústřední záležitostí, jež si tato práce pokládá za svůj cíl, je nalezení cesty k nejvhodnějšímu, nebo alespoň k jednomu z možných vhodných způsobů, jakým by bylo možno zpětně zhodnotit vliv screeningových programů na změnu intenzity úmrtnosti v důsledku určitých druhů rakoviny (respektive na odpovídající incidence). V případě této práce bude zvolená metoda aplikovaná na data týkající se diagnózy kolorektálního karcinomu v populaci České republiky mezi lety 1977 až 2008, rozdělenou dle pohlaví a věku. Máme-li tedy stěžejní cíl této diplomové práce přesně definovat, je jím zodpovězení otázky, zdali je organizovaný celoplošný screening kolorektálního karcinomu v České republice z hlediska kýženého snížení smrtelnosti a incidence tohoto onemocnění, v porovnání s hypotetickou situací, ve které by podobný depistážní program vůbec neexistoval, efektivní.

V rámci této podkapitoly je také možné definovat jednotlivé dílčí cíle této práce. Nejprve bude věnován prostor teoretickým aspektům. Pomocí prvních kapitol se pokusíme čtenáře seznámit s problematikou screeningu kolorektálního karcinomu – a to postupně přes podrobnou epidemiologii této choroby až ke specifikům jejího depistážního programu. Za pravděpodobně nejdůležitější z oněch dílčích úkolů pro splnění hlavního cíle práce lze ovšem považovat volbu té nejvhodnější z teoreticky se nabízejících metod, umožňující vyhodnotit efektivitu screeningu nádorových onemocnění a její aplikaci na dostupná data. Avšak nejdříve bude nutno, a to ještě před samotnou praktickou aplikací vybraných modelů, charakterizovat vybraný metodologický přístup.

S oním základním cílem přímo souvisí i hlavní vstupní předpoklad této práce – především na základě dostupné české i zahraniční literatury, která se rovněž věnuje efektivitě různorodých národních screeningových programů (ze všech uveďme např. Gelnarová, Neuvirtová, Svobodník, 2007 či Blanks, Moss, McGahan, 2000 týkající se karcinomu prsu a další práce citované v následujících částech), lze předpokládat, že organizované screeningové programy skutečně určitou, různými metodami kvantifikovatelnou, míru efektivity vykazují. Domníváme se tedy, že i spuštění národního programu screeningu kolorektálního karcinomu na území České republiky se odrazí v pozorovatelném snížení analyzovaných měr smrtelnosti a incidence tohoto

³ V rámci této práce bylo rozhodnuto se striktně držet zavedeného, byť cizojazyčného, pojmenování *screening*. Čistě česká jednoslovná náhrada tohoto výrazu totiž neexistuje.

onemocnění. K ověření tohoto předpokladu bude směřovat úsilí především ve druhé, analytické, části práce a výsledek bude vyhodnocen v závěru.

1.2 Struktura práce

Jak již částečně vyplývá z předcházející podkapitoly, pojednávající o cílech práce – po této úvodní kapitole následuje oddíl, v němž budou nejprve krátce obecně nastíněny možnosti vyhodnocování vlivu screeningových programů na incidenci a smrtnost a uveden hlavní důvod pro volbu APC modelování jakožto nosné metody této práce. Především zde však budou přesně definovány dva ukazatele, kterými se budeme dále zabývat – smrtnost a incidence.

Další, v pořadí již třetí kapitola, bude věnována vstupním datům této práce. Seznámíme se s vhodnými zdroji dat, které lze použít k účelům modelování oné dvojice epidemiologických ukazatelů (za všechny jmenujme např. Český statistický úřad, Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Systém pro vizualizaci onkologických dat, Národní onkologický registr nebo často používané case-control studies), dostupností takovýchto údajů s ohledem na jejich detailnost a též změnám v Mezinárodní klasifikaci nemocí. Závěrem této kapitoly bude přehledné shrnutí vstupních dat použitých pro analytickou část této práce včetně jejich podrobné specifikace a zdrojů.

Ve čtvrté kapitole bude detailněji popsána epidemiologie kolorektálního karcinomu – jeho příčiny, klinický obraz, diagnostika a léčba, prognóza přežití na základě klinických stadií, aktuální situace i jí předcházející dlouhodobý vývoj v České republice. Rovněž bude zmíněno, jak si Česká republika v tomto ohledu stojí v porovnání s ostatními státy.

Pátá kapitola bude zaměřena na screening kolorektálního karcinomu – jeho hlavní cíle, možnosti prevence, legislativu, sběr dat o vyšetřeních a pokrytí populace. Probrány budou též nejčastěji používané screeningové metody včetně jejich kladů a záporů a vysvětlení neuniknou ani určité nezbytné pojmy týkající se této oblasti lékařství.

Šestá a sedmá část, tvořící jádro celé práce, se již týká samotných APC modelů. Začne seznámením s jejich principy a specifiky, osvětlí jednotlivé APC efekty a faktory ovlivňující kvalitu výsledného modelu. Zmíněna bude také specifičnost APC přístupu projevující se v přípravě vstupních datových souborů – agregace dat, podstata tzv. syntetických kohort i zobrazení počtu událostí v Lexisově diagramu. Po těchto stále poněkud teoretických částech práce přejdeme k prvním praktickým aplikacím APC modelů a na příkladu mužské smrtnosti se postupně obeznámíme s jejich výstupy – od prvotní vizualizace pozorovaných měr smrtnosti, přes jednotlivé submodely (jmenovitě age-period (AP), age-cohort (AC) a age-drift modely) až k finálnímu age-period-cohort modelu (APC). Samotný závěr šesté kapitoly bude věnován nejpoužívanějším přístupům k odhadu hodnot parametrů APC modelů.

Předposlední, tedy sedmá kapitola bude zaměřena na odhady hladin smrtnosti a incidence kolorektálního karcinomu v České republice za předpokladu neexistence celoplošného screeningového programu tohoto onemocnění, což je zásadním krokem k ověření vstupní hypotézy práce. Zmíněny budou určité podmínky vycházející z, již v předchozím kroku

použitého, APC přístupu i možnosti následné predikce touto metodou odhadovaných parametrů. V samém závěru bude samozřejmě výsledný efekt screeningu vyhodnocen.

Tímto způsobem se dostaneme až k oddílu poslednímu, osmému, který bude věnován krátké diskuzi a především pokusu o jakési celkové shrnutí a zhodnocení naplnění cílů této práce, které byly vytyčeny na řádcích předcházející podkapitoly.

1.3 Metodologický přístup

Předkládaná práce se zabývá tématem screeningu kolorektálního karcinomu a jeho následným vlivem na předpokládané snižování úmrtnosti v populaci. Ihned po prvotním prozkoumání možných datových zdrojů, po kterém následovala selekce pro dané účely těch nejvíce vhodných a jejich zpracování do popisných grafů, bylo zřejmé, že prokázání takovéto kauzality nepochybně nebude až tak jednoduché, jak by se mohlo na první pohled zdát. Na druhou stranu lze předpokládat, že například i ze základního zobrazení měr incidence či smrtnosti bude možno pozorovat jakékoli, byť jen minimální, změny na křivkách znázorňujících tyto míry již nedlouho po datu spuštění screeningového programu. To ostatně dokládají i přehledové grafy zařazené do podkapitoly týkající se epidemiologické situace kolorektálního karcinomu v České republice a ve světě (viz s. 29). Zcela zásadním se však pro daný účel analýzy stalo hledání vhodné metody, s jejíž pomocí by bylo možno vliv takového screeningového programu na smrtnost (resp. incidenci) přinejmenším rámcově kvantifikovat. Jinými slovy, nalézt způsob, pomocí něhož by bylo možno co nejpřesněji odhadnout, jak by se smrtnost (resp. incidence) vyvíjela za neexistence řízeného screeningu. Nekomplikované porovnání takto odhadnutých hodnot s hodnotami reálnými, tedy jejich prostý rozdíl, podíl či jiné jednoduché srovnání, nám podá víceméně postačující obrázek o výsledném screeningovém efektu.

První z teoreticky využitelných metod pro naplnění výše uvedeného záměru této diplomové práce může být jednoduchá lineární extrapolace vstupních dat. Extrapolace jakožto princip, je základem většiny metod, používaných pro účely odhadů budoucí úmrtnosti. Avšak přestože lze i v případě její nejjednodušší lineární formy v odborné literatuře dohledat její praktickou využitelnost pro téměř analogické účely (blíže viz Booth, Tickle, 2008), z důvodu hrozby neakceptovatelného zjednodušení reality bylo rozhodnuto se jejímu aplikování raději vyvarovat a zaměřit se na jiné, sofistikovanější postupy. Těmi mohou být například nejrozumnější stochastické modely – za všechny jmenujme Markovovy řetězce, ale nabízejí se i jiné analytické a simulační modely (z nichž tím nejznámějším je patrně MISCAN (příklad použití přímo na screening kolorektálního karcinomu viz Loeve, Boer, van Oortmarssen, 1999)). Pro bližší seznámení s problematikou aplikace stochastických modelů na hodnocení efektivity screeningových programů lze doporučit kupříkladu článek v časopisu *Klinická onkologie* (viz Komolíkova, Svobodník, Gelnarová, 2007). Problémem však může být validace těchto modelů a neméně i jejich určitá uzavřenost. Až na, i v české literatuře poměrně detailně popsané Markovovy řetězce, lze totiž ve většině případů jen obtížně dohledat názorný a, to v první řadě, vyčerpávající popis procedur, na jejichž principech fungují.

Jak již bylo podotknuto výše, před samotným vytvářením predikcí je nutné se zaměřit na samotné modelování průběhu smrtnosti a incidence. Možností, jak modelovat průběh smrtnosti (či incidence) v čase, je vícero. Nabízí se nám jak rozličné regresní modely, tak kupříkladu i pomoc časových řad. Pro tyto naše potřeby byla jakožto nejvhodnější metodický nástroj zvolena skupina tzv. APC modelů, které jsou ve svém principu vlastně též určitým subtypem tzv. zobecněných lineárních modelů⁴ (Komolíkova, Svobodník, Gelnarová, 2007), ke kterým patří i většina ostatních použitelných regresních přístupů. Koncepce modelování na základě efektů věku, období a kohorty se pro potřeby této práce jevila značně nadějně. V rámci aktuální české, ale dokonce i zahraniční literatury patrně tato metoda na data týkající se kolorektálního karcinomu aplikována nebyla. Nicméně nasazení APC přístupu u některých jiných druhů karcinomů dohledat lze (např. studie zabývající se epidemiologickým vývojem karcinomu prsu v České republice (viz Gelnarová, Neuvirtová, Svobodník, 2007)), a proto byla zvolena za nosnou metodu této práce. Mnohé nesporné výhody celé skupiny APC modelů (a samozřejmě i nemnohé neoddiskutovatelné nevýhody), které nakonec vedly až k jejich nasazení v této práci, budou podrobně popsány v samostatné šesté kapitole.

Nakonec byly pro zpracování analytické části práce, avšak pouze pasáží týkající se samotné konečné projekce, přeci jen zvoleny lineární regresní modely. Z důvodu vyhnutí se onomu výše kritizovanému „přílišnému zjednodušení reality“ však nevycházejí přímo ze zdrojových dat. Průběh smrtnosti a incidence karcinomu kolorekta byl totiž nejprve modelován APC přístupem a teprve poté bylo přistoupeno k odhadování jeho dalšího vývoje prostřednictvím extrapolace výsledných parametrů. Na základě výsledků práce lze prohlásit, že lineární regresní modely se pro naše účely, tedy predikci průběhu smrtnosti a incidence za předpokladu nepřítomnosti screeningu kolorektálního karcinomu, ukázaly být vhodnými kandidáty.

⁴ Pravděpodobně známější je původní pojmenování z angličtiny – *Generalized linear model* i všeobecně používaná zkratka tohoto termínu *GLM*. Pozor je snad jen třeba dát na možnou záměnu s pojmenováním *general linear model* (obecný lineární model), které, ač zní velmi podobně a používá dokonce totožnou zkratku, je pouze určitým případem zobecněných lineárních modelů (Agresti, 2007).

Kapitola 2

Modelované ukazatele

Vzhledem k neexistenci dokonalé všezahrnující statistiky, lze za nejideálnější způsob vedoucí k dosažení stanoveného cíle – tedy vyhodnotit skutečnou efektivitu screeningového programu kolorektálního karcinomu v České republice – považovat užití randomizované klinické studie připravené specificky pro potřeby takového projektu (jako např. Brenner, Arndt, Stürmer, 2001; Mandel, Church, Bond, 2000 či Faivre, Tazi, El Mrini, 1999). Z důvodu vysoké finanční a organizační náročnosti spojené s nutností rozsáhlého souboru testovaných subjektů a dlouhé doby jejich sledování je však zřejmé, že tento způsob bádání není v případě této práce reálně uskutečnitelný. Proto byly zvoleny určité matematické modely jako nástroj, s jehož pomocí lze dospět k poznání vlivu depistážního programu karcinomu kolorekta na hodnoty incidence a smrtelnosti. Právě namodelování dvou krajních situací – stavu populace podstupující screening versus zcela nedotčené screeningem – je tím potřebným klíčem, jenž nám dovolí oprostit se od náročných randomizovaných klinických studií s kontrolní skupinou, ale přesto se dobrat věrohodných a interpretovatelných výsledků.

Jak ostatně anoncuje již samotný název této práce, budeme časový vývoj smrtelnosti a incidence kolorektálního karcinomu modelovat pomocí tzv. APC modelů. Specifika tohoto přístupu budou dopodrobna osvětlena v šesté kapitole – na tomto místě se tedy omezíme jen na stručné ozřejnění důvodů, pro které byly vybrány za nosnou metodu provedené analýzy. Tou největší výhodou APC modelů, činící z nich užitečný nástroj, bezpochyby je, že na rozdíl od výše uvedených koncepcí se v jejich případě data nezpracovávají nezávisle za jednotlivé věkové skupiny, ale modelují se jako jeden jediný celek. V rámci těchto modelů je totiž předpokládáno, že věkový profil (tedy proporcionální vztah věkově specifických měr) se v průběhu času vůbec nemění (Gelnarová, Neuvirtová, Svobodník, 2007).

2.1 Definice modelovaných ukazatelů

Ještě předtím, než budeme moci přistoupit k dalším kapitolám, je žádoucí přesně vymezit oněch mnoho základních ukazatelů, se kterými se bude v rámci celé práce operovat. Záměrem této práce je prokázání (či případně vyvrácení) vlivu celoplošného screeningového programu karcinomu kolorekta na smrtelnost a incidenci tohoto onemocnění v České republice. A právě

u těchto dvou pojmů – smrtnosti a incidence – se tedy pro tuto chvíli pozastavíme, abychom je mohli pro další použití přesně definovat.

2.1.1 Smrtnost

Asi ta nejpodstatnější věc, která by v této oblasti měla být uvedena na pravou míru, se vztahuje ke smrtnosti. V odborné medicínské literatuře psané českým jazykem se lze patrně nejčastěji setkat s jejím nepřiliš přesným pojmenováním jako mortalita, majícím kořeny v anglickém jazyce. Popřípadě s nepřesnými označeními jako například specifická úmrtnost. Avšak pokud bychom chtěli striktně dodržovat správnou epidemiologickou terminologii, měli bychom tento ukazatel nazývat smrtností (případně letalitou).

Začneme tedy definicí smrtnosti, jako jednoho z ústředních pojmů celé práce. Smrtností je myšlen počet osob, které v daném období zemřely na dané onemocnění, vztažený k počtu osob v exponované populaci. Jestliže bychom trvali na maximální preciznosti, ona exponovaná populace by měla přesně vyjadřovat tzv. počet člověkoroků v riziku úmrtí na danou příčinu, což je vlastně vážený součet jedinců ve sledované populaci, jehož váhy jsou tvořeny součtem dob, po kterých jednotlivé osoby setrvaly během daného období ve sledovaném věku. Z důvodu vysokých nároků na datovou základnu je však v praxi tento jmenovatel v případě jednoletého sledování běžně nahrazován středním stavem populace (pro delší období pak vynásobený adekvátní délkou intervalu). Níže je popsán vztah vyjádřen i pomocí vzorce. Ještě by snad mělo být dodáno, že hodnota smrtnosti se standardně udává na 100 000 obyvatel dané populace (Gelnarová, Neuvirtová, Svobodník, 2007).

$$\text{smrtnost} = \frac{\text{počet zemřelých osob na dané onemocnění}}{\text{počet člověkoroků v riziku úmrtí}} (\times 100\,000)$$

2.1.2 Incidence

Další ukazatel ze zkoumané dvojice, incidence, je již v odborné literatuře nazývána vesměs jednotně (a především korektně) a i my se tohoto termínu budeme držet. Lze ji definovat jako počet nově vzniklých případů dané nemoci ve vybrané populaci za určité časové období, dávaný do poměru s velikostí exponované populace ve studovaném období. I zde platí poznámky o počtu člověkoroků v riziku (tentokrát onemocnění danou chorobou) i přepočítávání na 100 000 obyvatel dotčené populace. Vyjádření vzorcem opět následuje na další stránce. Tento způsob vyjádření se též v odborné literatuře leckdy označuje jako tzv. relativní incidence, stejně jako je předchozí ukazatel nazýván relativní mortalitou (Gelnarová, Neuvirtová, Svobodník, 2007). Incidence je chápána jako intervalový ukazatel – je možno ji tedy popsat i jako frekvenci, s jakou dochází během daného časového intervalu (nejčastěji roku, v případě naší analýzy pak pětiletého období) ke vzniku nových onemocnění. Oním vznikem nového onemocnění však samozřejmě není chápán okamžik samotného propuknutí choroby, ale až moment jejího diagnostikování lékařem následující po manifestaci symptomů u pacienta (či v lepším případě její odhalení během screeningového vyšetření).

$$incidence = \frac{\text{počet nových případů onemocnění}}{\text{počet človekoroeků v riziku onemocnění}} (\times 100\,000)$$

Aby byl tento přehled použitého názvosloví zcela vyčerpávající, ještě lze podotknout, že v případě provádění výpočtů jen na určité části populace, zahrnující osoby patřící dle stáří do vybraného věkového intervalu, hovoříme o věkově specifické smrtnosti (respektive věkově specifické incidenci). Pokud analýza zahrnuje celou populaci, poté se jedná o smrtnost (respektive incidenci) hrubou (Gelnarová, Neuvirtová, Svobodník, 2007).

Již po zbežném porovnání výše uvedených vzorců smrtnosti a incidence je očividné, že se z čistě matematického hlediska vlastně jedná o veličiny totožného charakteru. Obě dvě totiž vyjadřují v principu totéž – vždy jde o počet nových případů (ať již úmrtí či onemocnění) vztažený ke 100 000 obyvatel exponované populace (Gelnarová, Neuvirtová, Svobodník, 2007). A právě výlučně díky tomuto faktu lze v následující analýze hodnoty smrtnosti i incidence modelovat využitím naprosto identických nástrojů a postupů – v našem případě tedy pomocí tzv. APC modelů, které budou přiblíženy v šesté kapitole.

Kapitola 3

Zdrojová data

Kvalita dat pro jakoukoli práci podobného typu, jako je tato, je zcela zásadní. Onu kvalitu je možno posuzovat z mnoha hledisek. Nelze však zapomínat, že ústřední roli hraje již samotná dostupnost datových podkladů. V rámci této práce bude využíváno výhradně epidemiologických a demografických dat veřejně dostupných na internetu.

Velké množství, ne-li dokonce většina, článků ve vědecké literatuře, týkajících se vlivu screeningových programů na incidenci či smrtnost, je založena na tzv. case-control studiích⁵ (viz např. Mandel, Church, Bond, 2000 či Faivre, Tazi, El Mrini, 1999). Avšak, pomineme-li časovou náročnost takového přístupu, už jen z onoho požadavku dostupnosti dat, budeme vycházet z neindividuálních celoplošných statistik. Pro naši analýzu epidemiologické situace kolorektálního karcinomu v České republice bylo tedy nejprve zapotřebí získat údaje týkající se celkové smrtnosti a incidence tohoto onkologického onemocnění a věkové struktury dotčené populace. Jako vhodný zdroj epidemiologických dat posloužil webový portál Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice, respektive jeho softwarová nadstavba s názvem „Systém pro vizualizaci onkologických dat“ (zkráceně SVOD; odkaz viz Dušek, Mužík, Kubásek, 2005). O obou těchto zdrojích bude detailněji pojednáno v následující podkapitole. Věkové struktury obyvatelstva České republiky počínaje rokem 2000 byly získány z Demografických ročenek České republiky (resp. Pohybů obyvatelstva v České republice) za jednotlivé roky, dostupných na webovém portálu Českého statistického úřadu⁶. Pro předcházející období let 1980–1999 pak ze stránek projektu POPIN Czech Republic (odkaz viz Burcin, Kománek, 2002), na kterých jsou však samozřejmě k dispozici pouze převzatá data též původně publikovaná Českým statistickým úřadem. Souhrnný přehled vstupních dat této práce včetně jejich zdrojů je uveden na samotném konci kapitoly.

Předtím, než se pustíme do přiblížení instituce Národního onkologického registru, pozastavíme se ještě krátce u dvou záležitostí, bezprostředně se týkajících získaných zdrojových dat a zasluhujících tak naši pozornost.

⁵ Principem case-control studií (či v překladu studií případů a kontrol) je párování osob s určitým zkoumaným znakem (případem) s jedinci, kteří daný znak nevykazují, ale v ostatních aspektech se skupině případů podobají (kontrolou).

⁶ Přesný webový odkaz, kde lze na tomto portálu nalézt statistické údaje týkající se obyvatelstva je <http://www.czso.cz/csu/redakce.nsf/i/obyvatelstvo_lide>.

První z nich se vztahuje k Mezinárodní klasifikaci nemocí⁷, či, přesněji řečeno, ke změnám v této klasifikaci. Vstupní data této práce, tvořící časovou řadu absolutních počtů úmrtí a onemocnění kolorektálním karcinomem, začínají totiž již rokem 1977, tedy epochou, kdy ještě platila (či spíše byla teprve zaváděna) předchozí, devátá, revize Mezinárodní klasifikace nemocí. S účinností od 1. ledna 1994 však Česká republika přijala dosud poslední, desátou, decenální revizi, která s sebou přinesla nejen zcela novou podobu kódování číselníků, ale samozřejmě v první řadě změny v klasifikaci některých diagnóz. Počet diagnóz se výrazně rozšířil a došlo i ke změnám v pojmenování a pořadí klasifikačních tříd. Přestože srovnatelnost mezi devátou a desátou revizí není úplná, v našem případě nezpůsobuje žádný problém. Jednotlivé diagnózy, které se zařazují pod název námi zkoumaného onemocnění kolorektální karcinom, je totiž naštěstí možno mezi těmito revizemi bez obtíží převádět. Původní dvě kategorie deváté revize 153 (Zhoubný novotvar tlustého střeva) a 154 (Zhoubný novotvar konečníku – recta, rektosigmoideálního spojení a řiti a řitního kanálu), v desáté revizi jednoduše nahradila čtveřice skupin diagnóz C18 (Zhoubný novotvar tlustého střeva), C19 (Zhoubný novotvar rektosigmoideálního spojení), C20 (Zhoubný novotvar konečníku – recta) a C21⁸ (Zhoubný novotvar řiti a řitního kanálu). Jak již bylo napsáno výše, epidemiologická vstupní data byla získána ze serveru projektu s názvem „Systém pro vizualizaci onkologických dat“, jehož databáze samozřejmě obsahuje údaje již převedené do poslední klasifikační revize (Dušek, Mužík, Kubásek, 2005). Koncový uživatel je tak ušetřen starostí s případnou translací. Přesto je na místě si uvědomit, že tento převod nemusel být v případě některých jiných diagnóz zdaleka tak bezproblémový (myšleno bezeztrátový).

Druhá záležitost se týká detailnosti dostupných dat. Pro naši analýzu pomocí APC modelů by nepochybně bylo ideální, pokud bychom měli k dispozici vstupní údaje o zkoumané populaci tříděny (mimo pohlaví) nejen dle věku a období diagnózy, ale i dle roku narození – kohorty. Bohužel, takto podrobná data, ze kterých by bylo možno sestavit Lexisův diagram tvořený elementárními soubory událostí nejsou ve volně přístupných databázích přístupná, z tohoto důvodu se tedy musíme spokojit s údaji tabelovanými výhradně do třetích hlavních souborů událostí (dle věku a kalendářního roku).

3.1 Národní onkologický registr

Registry analogické našemu Národnímu onkologickému registru České republiky tvoří nedílnou součást komplexní onkologické péče ve vyspělých zemích. Jejich úlohou je registrovat všechna onkologická onemocnění a pravidelně sledovat jejich další vývoj, čímž se myslí nejen samotné shromažďování dat, ale i jejich verifikaci prostřednictvím údajů z registru zemřelých, ukládání,

⁷ Celým jménem Mezinárodní klasifikace nemocí a souvisejících zdravotních problémů (zkratka MKN), či v originále *International Classification of Diseases and Related Health Problems* (zkratka ICD).

⁸ Jak již bylo zmíněno v úvodu – přestože řiť s řitním kanálem přímo nepatří do společenství orgánů, které nazýváme kolorektem, vzhledem k těsnému anatomickému sousedství se ve valné většině odborných studií zabývajících se kolorektálním karcinomem též zahrnuje do tohoto společenství posledních částí trávicí trubice.

ochranu a následné další zpracování. Správcem Národního onkologického registru je Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, zatímco zpracovatelem Koordinační středisko pro resortní zdravotnické informační systémy. V současné podobě je registr v provozu od konce roku 2003 – ovšem posléze do něj byly rovněž doplněny i údaje z doby předcházející jeho zrod. Ve formě celoplošného populačního registru je provozován již od roku 1976, kdy navázal na někdejší registr Ústavu zdravotnických informací a statistiky. Nejstarší záznamy nacházející se v registru tak sahají až do roku 1926. V dnešní době jsou registru poskytována data z přibližně stovky onkologických pracovišť. Do národního registru je zaznamenán každý případ onkologického onemocnění⁹, způsob jeho léčby a současný stav. Tyto záznamy se uchovávají ještě 25 let po úmrtí pacienta, i poté však v systému zůstanou – ovšem již v podobě anonymní položky. Registr poskytuje především anonymizované agregované údaje vhodné pro epidemiologické studie (například právě pro hodnocení efektu screeningových programů), národní a mezinárodní statistické přehledy či zdravotnický výzkum. Národní onkologický registr České republiky je od roku 1991 členem Mezinárodní asociace onkologických registrů¹⁰, což mu umožňuje spolupráci s mnoha registry v zahraničí (KSRZIS, 2011). Sběr údajů do tohoto registru je povinný dle zákona a je zajišťován Ústavem zdravotnické informatiky a statistiky při Ministerstvu zdravotnictví České republiky prostřednictvím Koordinačního střediska pro resortní zdravotnické informační systémy (zkráceně KSRZIS). Kromě vlastních údajů o nádorovém onemocnění jsou v databázi registru zaznamenávány také příčiny úmrtí pacientů dle listu o prohlídce mrtvého – to z něj činí vhodný nezávislý zdroj informací o smrtelnosti nádorových onemocnění (Hoch, Dušek, Gregor, 2012). Národní onkologický registr je nedílnou součástí komplexní onkologické péče. Při úplném pokrytí 100 % české populace obsahoval za období 1977–2006 více než 1,4 milionu záznamů (Dušek, Abrahámová, Mužík, 2009).

Když už byl zmíněn Ústav zdravotnických informací a statistiky, i jeho, poměrně podrobné výstupy sběru dat jsou každoročně publikovány v monotematické publikaci Novotvary patřící do řady Zdravotnická statistika. Onkologické diagnózy jsou na jejích stránkách přehledně tříděny dle nejrůznějších hledisek (pohlaví, věk, území aj.). Nadto, deset nejzávažnějších typů nádorů je zpracováno až na úroveň okresů a u vybraných diagnóz jsou uváděny i pětileté pravděpodobnosti přežití.

3.1.1 Systém pro vizualizaci onkologických dat

Webový portál Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice je dalším informačním kanálem, jenž každému zájemci umožňuje získat data shromážděná Národním onkologickým registrem. Byl vytvořen kolektivem autorů Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně (Centrum biostatistiky a analýz) a Masarykova onkologického ústavu v Brně. Historie tohoto

⁹ Národní onkologický registr České republiky shromažďuje údaje o všech zhoubných novotvarech (diagnózách C00–C97), novotvarech in situ (D00–D09) a novotvarech nejistého nebo neznámého chování (D37–D48) zjištěných v české populaci (Hoch, Dušek, Gregor, 2012).

¹⁰ International Association of Cancer Registries (IACR) sídlící v Lyonu, je nestátní organizace založená roku 1966, jejímž posláním je propojovat a standardizovat jednotlivé světové registry.

projektu sahá do let 1999–2003, ve kterých vznikl analytický a prezentační software SVOD. Tento program tak dnes přes webové rozhraní portálu v podobě množství automatizovaných analýz zpřístupňuje podstatnou část dat nacházejících se v databázi Národního onkologického registru. Tedy, přesněji řečeno, jeho stávající podoba umožňuje přístup výhradně k datům epidemiologického rázu. Údaje nacházející se v databázi Národního onkologického registru však dovolují i mnohem hlubší analýzy v oblasti diagnostiky a léčby onkologických pacientů a rovněž celkového přežití pacientů – a to i v návaznosti na konkrétní zdravotnická zařízení. Přesto se však zatím nepočítá s tím, že by tato data mohla být volně přístupná. Musíme se tak spokojit „pouze“ s validovanými epidemiologickými daty onkologického registru v časové řadě let 1977–2009. Ani tento rozsah však rozhodně není nedostatečný – minimálně v evropském měřítku tvoří unikátně reprezentativní soubor. Nicméně, bez relevantních demografických dat o zkoumané populaci se při jakékoli analýze epidemiologických trendů nelze obejít – pro potřeby projektu webového portálu SVOD poskytl údaje o struktuře populace České republiky podle věku a pohlaví (v regionálním členění na úrovni krajů) v jednotlivých letech Český statistický úřad (Dušek, Mužík, Kubásek, 2005).

3.2 Přehled použitých dat

Souhrnně lze tedy říci, že pro potřeby následující analýzy vlivu screeningu kolorektálního karcinomu na hodnoty smrtnosti a incidence tohoto onemocnění v České republice byly jako vstupní data použity následující datové soubory:

- **Incidence** – absolutní počty nových případů onemocnění kolorektálním karcinomem (diagnózy C18–C21) v jednotlivých letech období 1980–2009¹¹, rozdělené dle pohlaví a pětiletých věkových skupin (kategorie 0–4 až 85+), původem z Národního onkologického registru.
- **Smrtnost** – absolutní počty zemřelých na kolorektální karcinom (diagnózy C18–C21) v jednotlivých letech období 1980–2009, rozdělené dle pohlaví a pětiletých věkových skupin (kategorie 0–4 až 85+), původem z Národního onkologického registru.
- **Věková struktura** – počet obyvatel k 1. červenci jednotlivých let období 1980–2009, rozdělených dle pohlaví a pětiletých věkových skupin (kategorie 0–4 až 85+), původem z Českého statistického úřadu.

¹¹ Důvod, proč jsou pro analýzu použity údaje počínaje až rokem 1980 byt' na portálu SVOD jsou k dispozici i údaje o tři roky starší, spočívá v následné agregaci dat do pětiletých skupin (bližší viz kapitola 6).

Kapitola 4

Epidemiologie kolorektálního karcinomu

Tračník spolu s konečníkem jsou (pomineme-li finální řitní otvor) poslední části naší trávicí soustavy, což je složitý, téměř osm metrů dlouhý, systém, který počíná ústním a končí řitním otvorem. Trávicí soustava je tvořena množstvím orgánů a žláz, jejichž hlavním cílem je získávat z přijímané potravy tělu potřebné živiny. Přestože předmětem této práce jistě není medicínská osvěta v oblasti anatomie a nebudeme zde tudíž podrobně popisovat jednotlivé orgány trávicí soustavy a jejich funkce, lze předpokládat, že by z důvodu ucelenosti bylo přeci jen vhodné blíže charakterizovat alespoň tlusté střevo, jehož onemocnění bude v rámci této diplomové práce věnována pozornost.

Tlusté střevo (latinsky též *intestinum crassum*) je závěrečným úsekem trávicí trubice, počínající napojením na tenké střevo (kyčelník) a na druhém konci již přímo navazující na řitní otvor. Úkolem této svalovinné trubice, která je u dospělého člověka dlouhá asi 1,5 metru a široká 5–8 cm, je vstřebávat minerály a vitamíny, které nestačilo absorbovat střevo tenké, ale především zahušťovat a dále odvádět nestravitelné zbytky potravy směrem z těla ven. Tlusté střevo lze rozdělit na tři části, které na sebe plynule přecházejí – slepé střevo¹² (*intestinum caecum*) z něhož vybíhá jeho červovitý přívěšek, tzv. apendix, tračník (*colon*) ve kterém dochází ke vstřebávání vody a tvorbě stolice a konečně konečník (*rectum*), kde se v tračníku vzniklé výkaly shromažďují krátce před opuštěním těla (Šindelářová, Šebek, Náhlavský, 2011; Laichman, Luňáček, Konečný, 2012).

Po stručném popisu adekvátní části trávicí soustavy bude již pozornost zaměřena přímo na kolorektální karcinom a jeho charakteristiku. Možnou (a jednoznačnou) definici tohoto onemocnění je možné nalézt na webových National Cancer Institute: „Rakovina, která počne v tlustém střevě, se nazývá rakovina tlustého střeva a rakovina, která propukne v konečníku, se nazývá rakovina konečníku. Rakovina, která vznikne v kterémkoli z těchto orgánů, může být nazývána též kolorektálním karcinomem“ (National Cancer Institute, 2011). Z tohoto je tedy zřejmé, že často používané lidové pojmenování rakovina tlustého střeva jakožto synonyma pro kolorektální karcinom je poněkud matoucí (přesněji nepostačující). Do balíčku onemocnění

¹² Vzhledem k všeobecnému pohledu na apendix jakožto rudimentární, tedy v dnešní době pro člověka již zcela zbytečný orgán může být překvapivá informace, že přeci jen svoji, byť nikoli kardinální, funkci v lidském těle má. Slouží totiž jako imunitní orgán – obsahuje tak velký objem lymfatické tkáně, že ho dokonce někteří autoři nazývají *tonsilla abdominalis*, tedy břišní mandle.

označovaného jako kolorektální karcinom bývá všeobecně, dle Mezinárodní klasifikace nemocí v její desáté verzi, řazeno celé spektrum diagnóz počínající označením C18 a končící C21. Tedy jmenovitě skupiny diagnóz C18 – zhoubné nádory tlustého střeva, C19 – zhoubné nádory rektosigmoideálního spojení, C20 – zhoubné nádory konečníku – recta a nakonec C21 – zhoubné nádory řiti a řitního kanálu, které se do této skupiny kupodivu zahrnují též (Dušek, Abrahámová, Mužík, 2009).

Kolorektální karcinom je zhoubný nádor vznikající z buněk výstelky tlustého střeva či konečníku. Mechanismus jeho vzniku byl poměrně zevrubně zkoumán a v dnešní době tak díky tomu o něm mají odborníci v této oblasti dosti jasnou představu. Velmi zjednodušeně lze všeobecně přijímaný proces kancerogeneze (a to jakékoli, odmyslíme-li si ono prostředí tlustého střeva) popsat přibližně takto: v buňkách výstelky tlustého střeva dojde v důsledku určitého řetězce genových mutací zodpovědných za jejich růst a dělení k nekoordinované replikaci takovýchto buněk. Toto překotné buněčné dělení nakonec vede ke vzniku nádoru (Feinberg, Ohlsson, Henikoff, 2006). Pokud se tento stav, zatím bez zjevných vnějších příznaků, ponechá bez lékařského zákroku (např. odstraněním dosud nezhoubného polypu při kolonoskopickém vyšetření), mohou nádorové buňky ze sliznice postupně prorůst až skrze střevní stěnu ven, do okolních struktur, a infiltrovat zde lymfatické a krevní cévy (a tímto způsobem metastazovat do dalších orgánů).

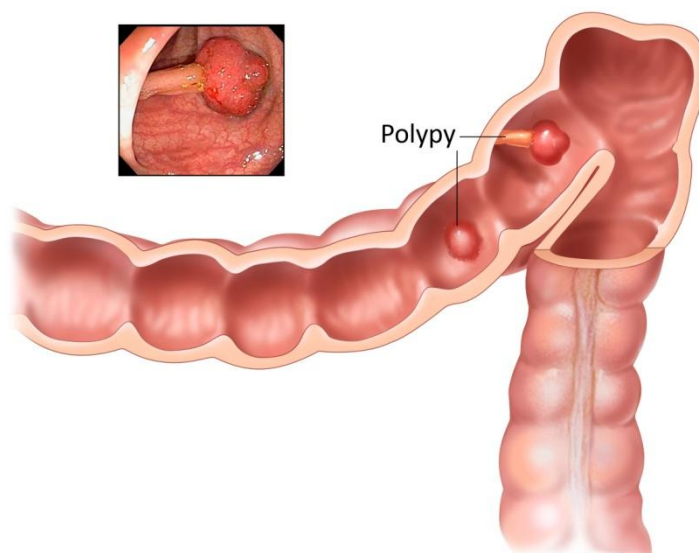
Výrazná většina (uvádí se 80 až 95 %) případů kolorektálního karcinomu vzniká z malých výrůstků na sliznici střevní stěny – adenomových¹³ polypů (viz Obr. 1) (Urban, 2008). Tyto stopkovité, svým tvarem poněkud připomínající houby pýchavku, výrůstky, běžně se objevující ve střevě velkého množství lidí nad 50 let, jsou většinou nezhoubné (benigní) a nepůsobí žádné problémy. Ovšem s přibývajícím časem se u jistých typů z nich velmi zvyšuje pravděpodobnost, že se postupně změní ve zhoubné (maligní) a položí tak základy onkologickému onemocnění. Jen skutečně malá část karcinomů v kolorektu vzniká tzv. de novo kancerogenezí spontánně bez prokazatelného stadia adenomu (Urban, 2008).

Z výše napsaného je patrné, že kolorektální karcinom rozhodně není typem onemocnění, které by propukalo během krátkého období, je tomu přesně naopak, jedná se o značně pomalu rostoucí nádor – ke svému rozvinutí potřebuje velmi dlouhou dobu, v odborné literatuře se mluví o deseti až patnácti letech, během kterých má často zcela bezpříznakový průběh (Zavoral, Suchánek, Závada, 2009; Urban, 2008). Právě v tom tkví patrně jedno z jeho největších nebezpečí tohoto onemocnění. Jistou zajímavostí může být, že jeho symptomy se liší dle umístění v tlustém střevě. V jeho pravé polovině totiž často rostou zcela bez povšimnutí, což může mít pro nemocného fatální následky. Jedinými příznaky tak mohou být jen chudokrevnost a slabé krvácení do střeva. Teprve po značném nárůstu nádoru je eventuálně možné jeho zjištění pohmatem v pravém podbřišku a začnou se projevovat celkové příznaky onemocnění – zvýšená

¹³ Adenom je určitý druh nezhoubného nádoru vycházejícího ze žláзовého epitelu. Jeho zhoubná varianta se označuje jako *adenokarcinom*. Jen poznamenáváme, že výjimečně se v tlustém střevu mohou vyskytnout i jiné typy zhoubných nádorů jako například *lymfom* či *karcinoid*. Tyto nádory se však projevují rozdílnými příznaky a i způsob jejich terapie je často odlišný (Kiss, Tomášek, 2010).

teplota a chřadnutí. Nádory umístěné v levé polovině tlustého střeva se projevují z pohledu možného zanedbání péče již méně zákeřně, jejich symptomy jsou totiž pozorovatelné již mnohem dříve. Vyvolávají změny stereotypu při vyprazdňování – v čase nehomogenní hustota stolice (střídání průjmů a zácp), tenká tzv. stužkovitá stolice, pocity plnosti, neúplného vyprázdnění či plynatost, krev ve stolici může nemocný často rozeznat pouhým okem. Nádor rostoucí do průsvitu střeva může být příčinou náhlé příhody břišní – může dojít k jeho úplnému uzavření (tzv. ileu), což může vést až k perforaci střeva – obě alternativy jsou bezprostředně ohrožující život postiženého. V nikoli ojedinělých případech se však kolorektální karcinom začne navenek projevovat až ve velmi pokročilém stadiu, popřípadě po metastazování do okolí (Ringelhán, 2011).

Obr. 1 – Adenomové polypy na sliznici tlustého střeva



Zdroj: National Cancer Institute, 2011 (upraveno autorem)

4.1 Rizikové faktory

Následující řádky věnujeme příčinám, či lépe řečeno rizikovým faktorům, které mohou vést až k propuknutí onemocnění kolorektálním karcinomem. Z oné plejády rizikových faktorů nejprve začneme těmi demografům nejbližším: věkem a pohlavím.

Rizikovým faktorem samozřejmě není věk jako takový, ale spíše vysoký věk, což má přímou souvislost s kumulací nepříznivých vlivů během života. Signifikantní nárůst případů kolorektálního karcinomu je prokázán u populace starší 50 let. Na tyto osoby připadá přibližně 95 % objevených nádorů. Nejvyšší počty nových nádorů kolorekta se odhalí mezi 60 a 75 let věku. Toto vše však neznamená, že se kolorektální karcinom nemůže odhalit i u výrazně mladších jedinců, například již kolem 20 let. Je to však velmi ojedinělé (Brabcová, Kyselová, Machová, 2009).

Z hlediska pohlaví se jeví jako rizikovější muži. V rámci České republiky se předpokládá, že tomuto stavu rovněž dopomáhá právě muži častěji praktikovaná hojná konzumace piva a alkoholu obecně. Pití alkoholických nápojů totiž riziko rakoviny tlustého střeva a konečníku velmi zvyšuje (Lukáš, Komárek, 2011).

Další nepříznivé faktory se týkají špatných stravovacích návyků a vlastně životního stylu obecně – malého podílu čerstvého ovoce a zeleniny a naopak vysokého podílu živočišných tuků, uzenin, konzervovaných výrobků a červeného masa v jídelníčku, potraviny s nízkým obsahem hrubé vlákniny, selenu, projektivních vitaminů A, C a B12, kouření, nedostatek pohybu a s tím často související nadváhy. Nadměrnou konzumaci alkoholu jsme již zmínili výše. Odhaduje se, že při stále se zvyšující naději dožití projde zaživačím traktem každého člověka během celého jeho života 40 až 50 tun potravin, což samozřejmě zvyšuje nebezpečí pozdějšího negativního působení různých cizorodých látek v potravních řetězcích (např. dusitanů, polychlorovaných bifenyliů (PCB) a jejich sloučenin, benzpyrénu, kadmia a arsenu) (Geryk, Dítě, Koška, 2008). Uvádí se, že způsob života a stravovací návyky se na vzniku kolorektálního karcinomu podílí z asi 80 % (Brabcová, Kyselová, Machová, 2009).

Dalších přibližně 15 % těchto nádorů má původ hereditární. V případě této dědičné formy je ve srovnání s běžnou populací riziko propuknutí karcinomu kolorekta více než desetkrát vyšší. Pokud měl totiž v minulosti toto nádorové onemocnění rodič či sourozenec dotyčného, pravděpodobnost, že jím též onemocní, je poté již dvakrát až třikrát vyšší než u ostatní populace. Z vrozených forem kolorektálního karcinomu krátce uvedeme dvě nejznámější: familiární adenomatózní polypózu (FAP) a hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC) též nazývaný Lynchův syndrom. FAP, jehož riziko vzniku nádoru se u postižených jedinců blíží 100 %, se projevuje stovky až tisíci polypů v tlustém střevě a rektu. U postižených HNPCC zase, z důvodu mutace určitých genů zodpovědných za opravu replikačních chyb v DNA, dochází k rychlejšímu hromadění nepříznivých genetických změn, čímž se nádory objeví již v nepoměrně nižším věku okolo 20 až 50 let. Jedinci, nosící v sobě tuto mutaci, čelí asi 80% pravděpodobnosti, že onemocní kolorektálním karcinomem (Brabcová, Kyselová, Machová, 2009).

Dalšími procesy, které se mohou na vzniku kolorektálního karcinomu rovněž podílet, jsou tzv. nespecifické (idiopatické) střevní záněty, jejichž typickými představiteli jsou Crohnova choroba (*morbus Crohn* či *ileitis terminalis*) a ulcerózní kolitida (idiopatická proktokolitida)¹⁴. Nespecifické střevní záněty¹⁵ jsou chronická, často celoživotní, onemocnění postihující především tlusté střevo, jejichž jediným specifikem je to, že není známa příčina jejich vzniku (na rozdíl od ostatních bakteriálních či virových zánětů specifických). Právě z důvodu neznámé etiologie tohoto onemocnění je velmi problematická i jejich léčba. U nemocných trpících těmito záněty se navíc karcinom kolorekta objevuje o mnoho častěji, než ve zbytku obyvatelstva (Lukáš, Komárek, 2011).

¹⁴ Do této skupiny lze zařadit i jiná, méně častá onemocnění, jakými je např. neurčitá kolitida (*colitis indeterminata*), v jejímž případě se překrývají projevy ulcerózní kolitidy i Crohnovy nemoci (Lukáš, Komárek, 2011).

¹⁵ Poměrně známé jsou i dle jejich zkratky IBD (z anglického *inflammatory bowel disease*).

4.2 Diagnostika a léčba

Diagnostika kolorektálního karcinomu bude na tomto místě pouze nastíněna. Mnohem více prostoru ji bude věnováno hned v kapitole následující, podrobně se zabývající problematikou screeningu karcinomu kolorekta, kde je její umístění ještě o něco více adekvátní. Je jistě pochopitelné, že screeningové a diagnostické metody jsou ve svém důsledku stále ty jedny a samé. Screening ve své podstatě vlastně není ničím jiným, než aplikací diagnostických metod na jedince nejvíce zjevně z příznaků hledané nemoci.

Každému vyšetření by měla předcházet podrobná anamnéza pacienta. Teprve poté lze karcinom nalézající se v tlustém střevě či konečníku (pomineme-li možnost testu na okultní krvácení ve stolici) primárně diagnostikovat. Samotná diagnóza může být stanovena metodami endoskopickými (rektoskopie, kolonoskopie aj.), které umožňují i případný odběr vzorku pro další histologické vyšetření či zobrazovacími technikami (počítačová tomografie (CT) nebo magnetická rezonance břicha a pánve, pozitronová emisní tomografie (PET), ultrazvuk břicha aj.), které tuto výhodu samozřejmě postrádají. Při pozitivním nálezu se poté odebraný vzorek zasílá na histopatologické pracoviště, kde se určí jeho typ a případná malignita, od čehož se odvíjí další postup léčby. Kromě toho je též nutné zjistit rozsah postižení. K tomuto účelu se nejčastěji používá rentgen plic, sonografické vyšetření jater či CT malé pánve. Nemělo by být zapomenuto ani na stanovování hladiny nádorových markerů v krevním séru – především karcinoembryonálního antigenu (CEA) a dalšího onkofetálního antigenu CA 19-9 (Dušek, Zavoral, Májek, 2011).

Po eventuálním diagnostikování kolorektálního karcinomu takřka bezpochyby následuje jeho léčba. Zvolení vhodné terapie pro určitého pacienta se však vždy odvíjí od stádia, ve kterém bylo toto rakovinné onemocnění lékaři nalezeno. Co se různých metod léčby týče, mělo by být ještě předem zmíněno, že ač chemoterapeutické a radioterapeutické postupy neustále prožívají svůj prudký rozvoj, pouze radikální chirurgická resekce stále představuje (a ještě hodně dlouhou dobu představovat bude) tu jedinou terapii, která má schopnost trvale odstranit nádorové onemocnění (Penka, Kala, 2008).

V případě, že se toto onemocnění podaří zachytit ještě relativně zavčas, tj. ve stádiu tzv. malignizovaných polypů¹⁶, řeší se situace prostým odstraněním takovýchto výrůstků. Pokud se nádorové buňky nevyskytovaly v oblasti stopky polypu, je takováto léčba zcela postačující. Prorostl-li však nádor až do stěny tlustého střeva, provádí se posléze jeho resekce v přiměřeném rozsahu (Vošmik, 2007).

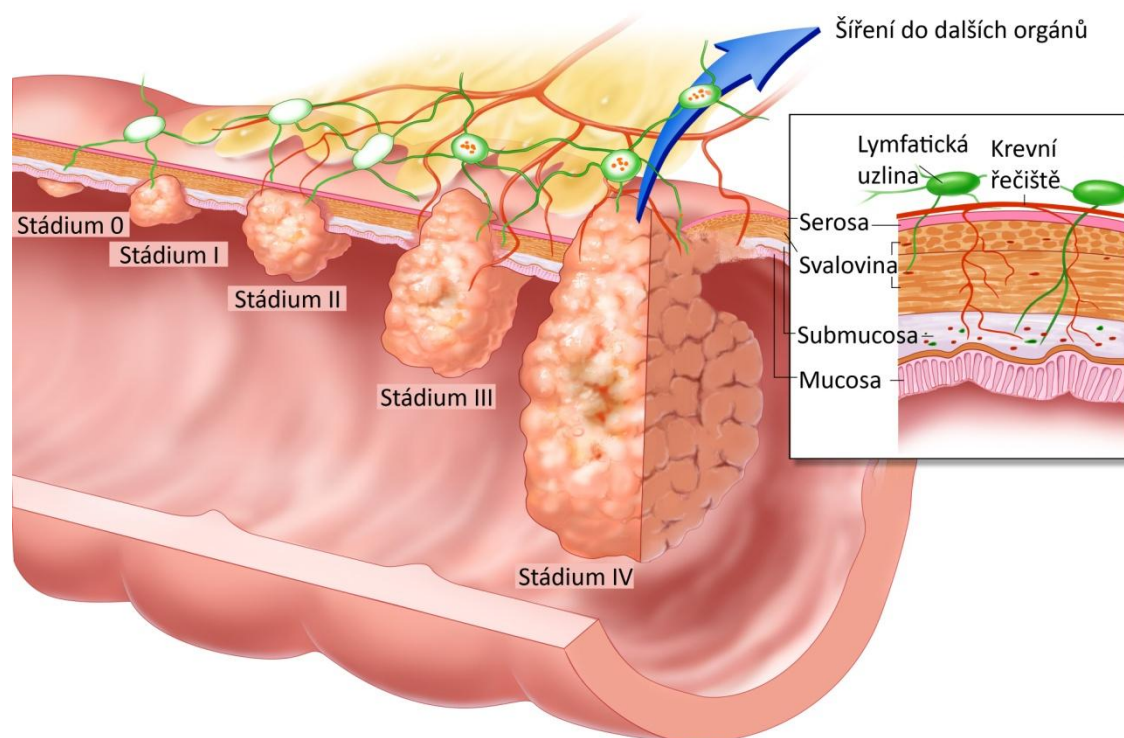
Pokud je nádor nalezen později, až v lokálně pokročilém stádiu, a prorůstá tak již celou stěnou tlustého střeva či postihuje lymfatické uzliny, možné riziko výskytu lokální recidivy a metastazování do vzdálených orgánů je i v případě úspěšného chirurgického zákroku výrazně zvýšeno. To je důvodem, proč se k počátečnímu chirurgickému zákroku podle stanoveného rizika přidává ještě chemoterapie (v případě indikovaného karcinomu konečníku i radioterapie).

¹⁶ Výraz malignizované vyjadřuje, že dané polypy již obsahují i zhoubné (maligní) buňky.

V ojedinělých případech, kdy nádor nelze chirurgicky odstranit (je tzv. neresekabilní) se postupuje individuálně, většinou paliativním¹⁷ řešením (Vošmik, 2007).

Jestliže je kolorektální karcinom diagnostikován až v posledním, již nevyléčitelném¹⁸, stádiu, kdy metastázoval do okolních orgánů, jeho terapie se pak sestává především z chemoterapie, jejímž účelem je alespoň zpomalit růst nádoru. Chemoterapie může působit dlouhodobě a v určitých šťastných případech dokonce může umožnit i odstranění předtím inoperabilních metastáz. S pokrokem medicíny se dnes kromě „klasické“ chemoterapie zastoupené cytostatiky používají i preparáty tzv. biologické léčby. Tato biologická léčba je pro pacienta mnohem šetrnější, protože je zacílena pouze na molekuly či procesy typické pro nádorové buňky – což je ve srovnání s cytostatikou, jež necíleně poškozují nukleové kyseliny buněk nádorových i zdravých, jejich nesmírná výhoda (Vošmik, 2007).

Obr. 2 – Klinická stádia nádorového onemocnění tlustého střeva



Zdroj: National Cancer Institute, 2011 (upraveno autorem)

I v případech, že se karcinom kolorekta (i s případnými metastázami) podaří odstranit, neznamená to vůbec, že tímto tato záležitost pro pacienta a lékaře skončila. Naopak, tyto pacienti by z důvodu zvýšeného nebezpečí objevu vzdálených metastáz i lokální recidivy měli být následně sledováni. K tomu používané diagnostické metody jsou tak orientovány zejména na jejich potenciální včasné odhalení – ze všech jmenujme např.: v pravidelných intervalech

¹⁷ Paliativní medicína se zabývá péčí o nevyléčitelně nemocné pacienty. Jejím hlavním cílem tedy není léčba nemoci, ale především mírnění bolesti a tím zlepšení kvality zbývajících života.

¹⁸ S výjimkou chirurgicky odstranitelných metastáz v játrech a plicích.

prováděná endoskopická vyšetření, rentgen plic, ultrazvuk břicha, CT či stanovení hladiny nádorových markerů (Vošmik, 2007).

Poté, co byla vyložena diagnostika a léčba nádorů tlustého střeva a konečníku, nebude určité od věci se stručně seznámit s prognózou tohoto onemocnění. Jako prognóza se hodnotí podíl pacientů, kteří přežívají po doby pěti let po stanovení diagnózy (Vošmik, 2007). V následující tabulce (Tab. 1) jsou hodnoty prognóz specifikovány dle tzv. klinických stádií rakoviny. Klinické stádium souhrnně vystihuje míru závažnosti postižení karcinomem – a je tak zcela evidentní, že stupeň, ve kterém je nádor rozpoznán, má tímto jednoznačný vztah k úspěšnosti eventuální léčby. Při zařazování nádoru k jednotlivým stádiím se vychází z údajů o jeho velikosti a případného šíření do lymfatických uzlin či jiných orgánů. Čím vyšší klinické stádium je, tím vyšší je možnost metastazování. Právě metastatické postižení lymfatických uzlin má zcela zásadní vliv na prognózu pětiletého přežití.

Tab. 1 – Prognóza pětiletého přežití pacientů s kolorektálním karcinomem dle klinických stádií

Klinické stádium	Míra postižení karcinomem	Prognóza přežití
0 a I	postižení sliznice a podslizničního vaziva	80–90 %
II	průnik všemi vrstvami střevní stěny	60–80 %
III	navíc postižení lymfatických uzlin	50–60 %
IV	vzdálené metastázy	do 5 %

Poznámka: V případě, že metastázy nelze chirurgicky odstranit, jedná se o nevléčitelné onemocnění.

Zdroj: Vošmik, 2007

Podívejme se podrobněji na jednotlivá stádia kolorektálního karcinomu (viz Obr. 2). Stejně jako u jiných druhů nádorových onemocnění i stádia kolorektálního karcinomu se nejčastěji kategorizují podle tzv. TNM¹⁹ klasifikačního systému²⁰. V rámci tohoto způsobu třídění se rozlišuje celkem pětice stádií značených číselnou řadou I–IV. Nejranější stupeň, označovaný jako stádium 0, bývá také často uváděn jako tzv. *carcinoma in situ*, což ho výstižně popisuje. Znamená to totiž, že nádor ještě stále zůstává lokalizován v místě svého vzniku – v případě kolorektálního karcinomu tedy ve vnitřní výstelce tlustého střeva. Pokud se onemocnění podaří odhalit v tomto časném stavu, je velmi velká šance pacienta zcela uzdravit. Ve stádiu I nádor z vnitřního epitelu již prorostl do středních vrstev tlustého střeva. Pokud se karcinom rozšířil i za střední vrstvy střeva, lze ho zařadit do stádia II. V případě, že lze nádorové buňky nalézt v lymfatických uzlinách, dosáhlo onemocnění stádia III²¹. Vrcholné, nejpokročilejší stádium IV je charakterizováno nejen postižením přilehlých lymfatických uzlin, ale především šířením

¹⁹ TNM je zkratkou anglických slov Tumor Node Metastasis (tedy v překladu nádor, uzlina a metastáza). Tyto tři oblasti – velikost nádoru, postižení mizních uzlin a metastazování do dalších orgánů – jsou kritérii pro zařazení onemocnění do daného klinického stádia (Hviding, Juvet, 2008).

²⁰ Kromě TNM klasifikačního systému lze používat i jiné způsoby členění míry postižení nádorovým onemocněním – z těch nejdůležitějších uveďme např. klasifikaci Dukes či Astler-Coller. Jednotlivé systémy, ač mají různý počet klasifikačních stupňů, jsou mezi sebou vzájemně převoditelné (American Cancer Society, 2012).

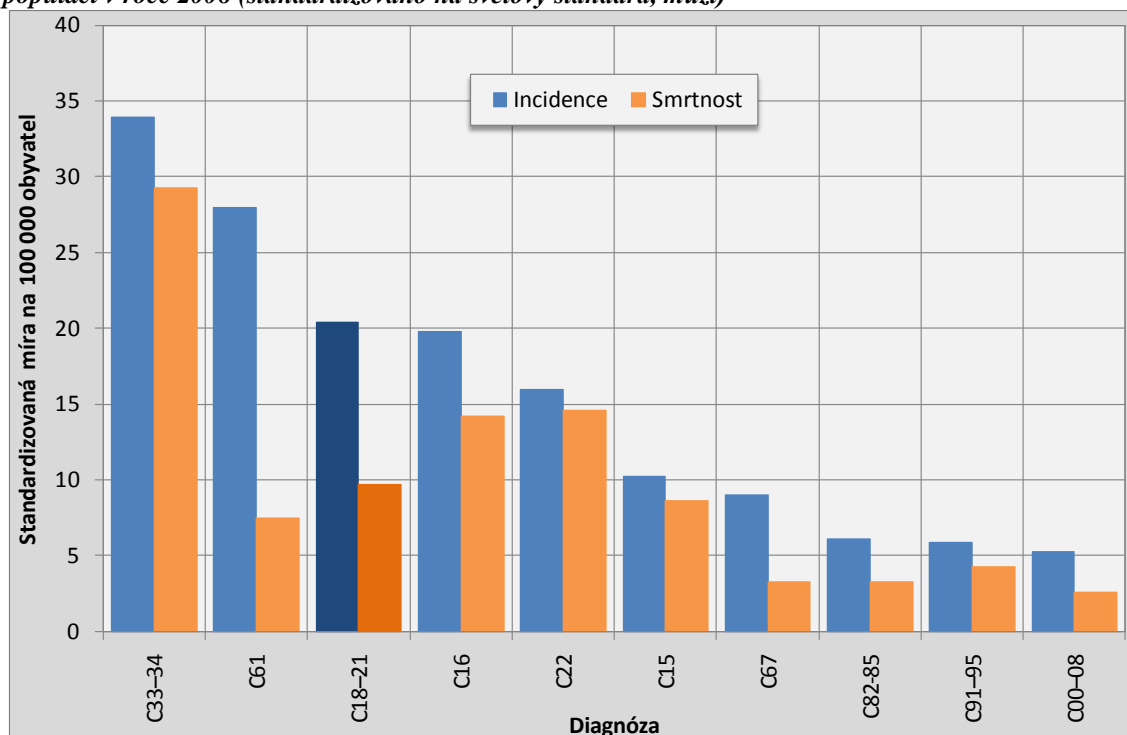
²¹ V rámci tohoto třetího stádia se poté, dle množství postižených mizních uzlin, rozlišuje ještě trojice podstupňů IIIA, IIIB a IIIC (American Cancer Society, 2012).

nádorových buněk dále do těla a metastazováním v dalších orgánech, nejčastěji v játrech či plicích (Hviding, Juvet, 2008).

4.3 Epidemiologická situace v České republice i dalších státech

Obsah této podkapitoly byl plně podřízen heslu „názornost nade vše“. Dlouhé odstavce poněkud nepřehledného textu, popisující rozličné epidemiologické aspekty kolorektálního karcinomu, byly ve snaze o co nejvyšší názornost nahrazeny relativně malým počtem grafů a tabulek. Tento přístup patrně umožní předat na relativně malém prostoru několika následujících stránek maximální množství informací.

Obr. 3 – Odhad incidence a smrtnosti na deset nejrozšířenějších onkologických diagnóz ve světové populaci v roce 2008 (standardizováno na světový standard, muži)



Poznámka: Sytějšími barvami zvýrazněna skupina diagnóz kolorektálního karcinomu (C18–21).

Diagnózy onkologických onemocnění znázorněných v grafu (postižené orgány):

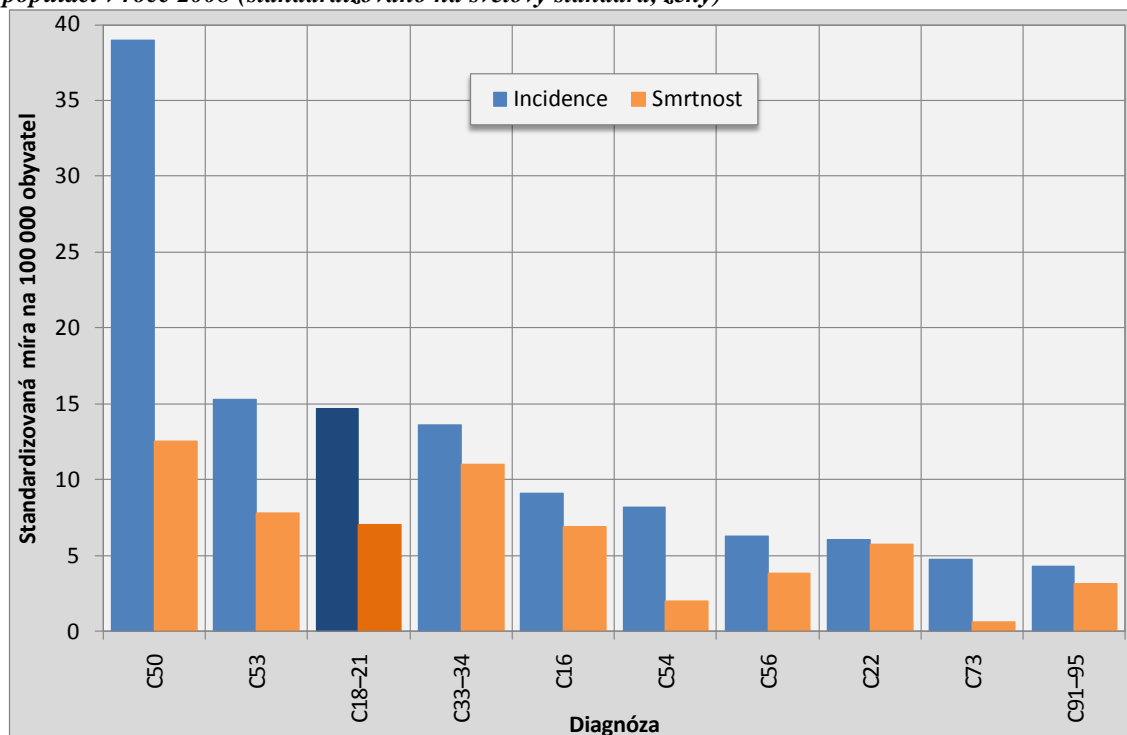
C33–34 . Plice,	C61 Prostata,	C18–21 . Kolorektum,	C16.....Žaludek,
C22 Játra,	C15 Jícen,	C67 Močový měchýř,	C82–85..Non-Hodgkin lymfom,
C91–95 . Leukémie,	C00–08 . Rty, dutina ústní,		

Zdroj: graf vytvořen autorem na základě dat z Ferlay, Shin, Bray, 2010

Kolorektální karcinom (skupina diagnóz C18–C21) je jednou z nejčastějších onkologických diagnóz nejen v České republice (Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2012), ale i ve většině ostatních států, jak ostatně demonstuje dvojice vyobrazení standardizovaných odhadů incidence a smrtnosti na deset nejrozšířenějších onkologických diagnóz ve světové populaci v roce 2008 dle pohlaví (Obr. 3 a 4), vytvořená na základě dat projektu GLOBOCAN (viz Ferlay, Shin, Bray, 2010). Podle této databáze je ve světě kolorektální karcinom u obou

pohlaví z pohledu jeho incidence třetím a dle smrtnosti čtvrtým nejčastějším onkologickým onemocněním vůbec. Jak již bylo řečeno, karcinom kolorekta je rozšířen především v ekonomicky vyspělých státech, což souvisí s intenzivnějším působením rizikových faktorů pro vznik tohoto onemocnění (Vyzula, 2009).

Obr. 4 – Odhad incidence a smrtnosti na deset nejrozšířenějších onkologických diagnóz ve světové populaci v roce 2008 (standardizováno na světový standard, ženy)



Poznámka: Sytějšími barvami zvýrazněna skupina diagnóz kolorektálního karcinomu (C18–21).

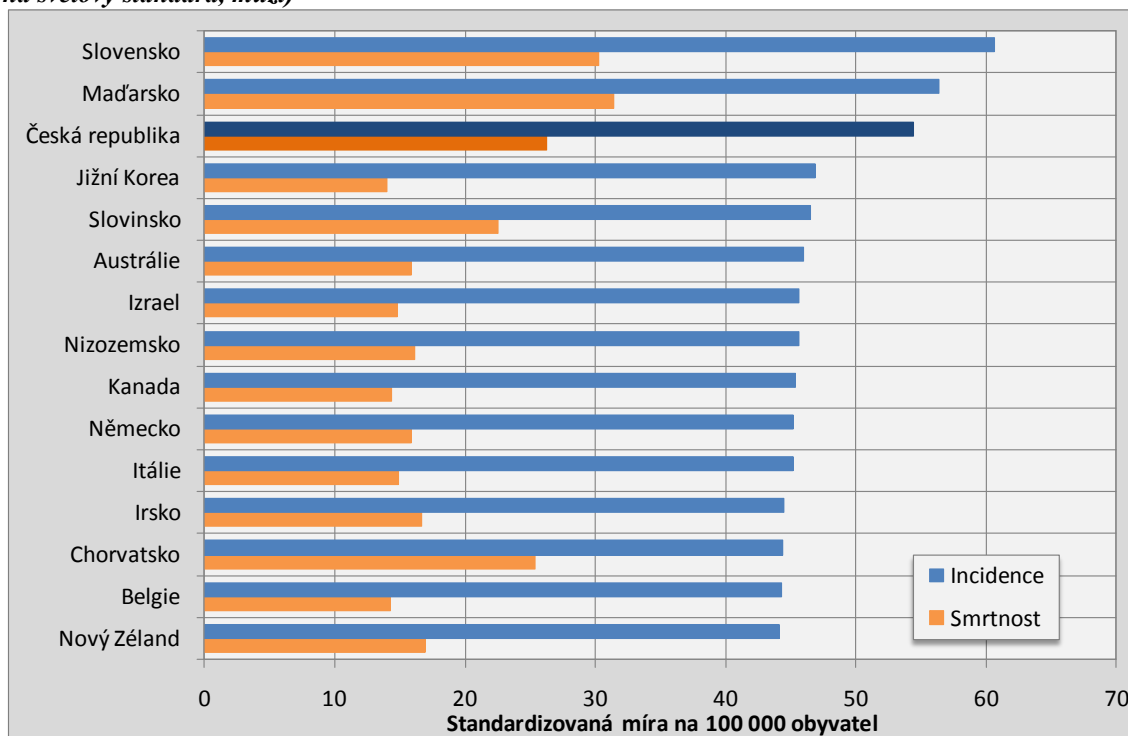
Diagnózy onkologických onemocnění znázorněných v grafu (postižené orgány):

C50 Prs,	C53 Děložní čípek,	C18–21 . Kolorektum,	C33–34 ..Plíce,
C16 Žaludek,	C54 Tělo děložní,	C56 Vaječníky,	C22 Játro,
C73 Štítná žláza,	C91–95 . Leukémie.		

Zdroj: graf vytvořen autorem na základě dat z Ferlay, Shin, Bray, 2010

Přestože, jak bude zanedlouho ukázáno, incidence i smrtnost kolorektálního karcinomu v České republice v posledních letech zaznamenává pokles (Obr. 7), stále se řadí po bok zemí, ve kterých epidemiologická situace tohoto nádorového onemocnění není nikterak příznivá. Tuto nezáviděníhodnou pozici České republiky mezi ostatními státy nejlépe dokazuje grafické ztvárnění (Obr. 5 a 6), v němž jsou do sloupcových grafů vyneseny hodnoty těchto měr pro patnáct států s nejvyšším výskytem tohoto onemocnění. Vzato čistě dle pořadí v incidenci je Česká republika u mužů na třetím místě. V případě žen je sice situace o něco lepší, ani patnácté místo mezi všemi státy světa však rozhodně není ničím pozitivním. Zkrátka řečeno, nejen z evropského, ale i celosvětového pohledu se karcinom kolorekta v České republice vyznačuje značně nadprůměrným výskytem i následnou úmrtností na tuto chorobu. Pokud vyloučíme diagnózu C44 (jiný zhoubný novotvar kůže), tak je kolorektální karcinom u obou pohlaví již druhou nejčastější onkologickou diagnózou po karcinomu prostaty u mužů a karcinomu prsu u žen (Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2012).

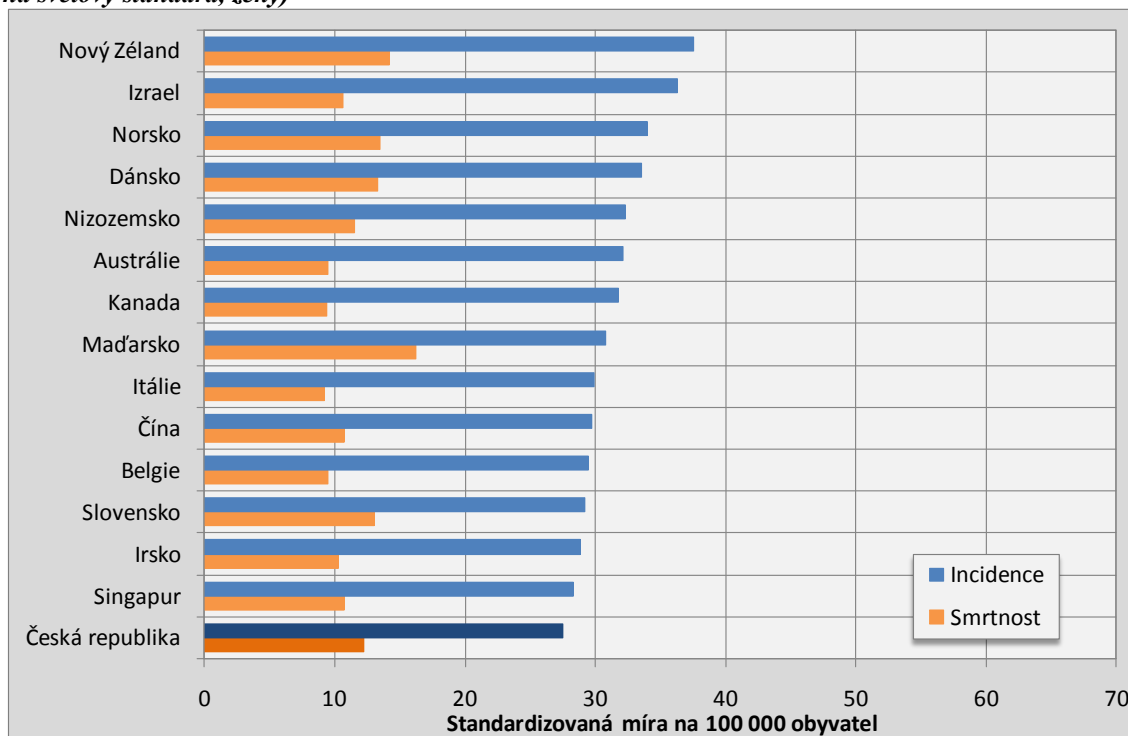
Obr. 5 – Incidence a smrtnost kolorektálního karcinomu v zemích světa v roce 2008 (standardizováno na světový standard, muži)



Poznámka: Sytějšími barvami jsou zvýrazněny údaje za Českou republiku.

Zdroj: graf vytvořen autorem na základě dat z Ferlay, Shin, Bray, 2010

Obr. 6 – Incidence a smrtnost kolorektálního karcinomu v zemích světa v roce 2008 (standardizováno na světový standard, ženy)

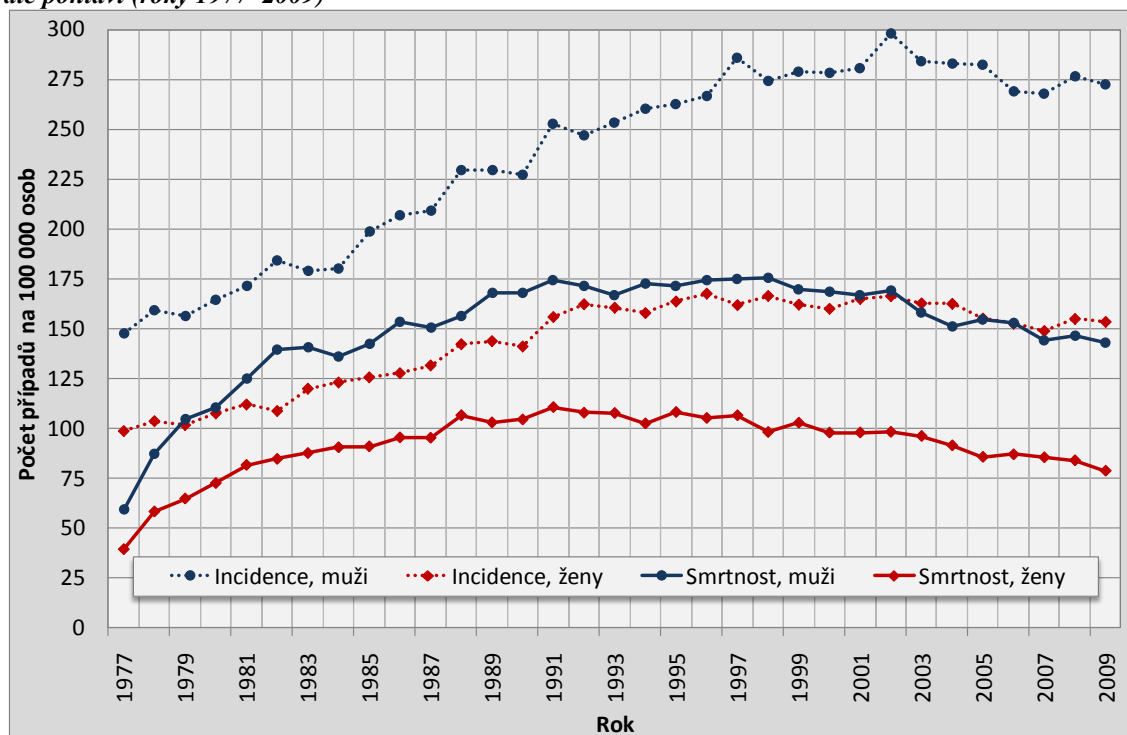


Poznámka: Sytějšími barvami jsou zvýrazněny údaje za Českou republiku.

Zdroj: graf vytvořen autorem na základě dat z Ferlay, Shin, Bray, 2010

Níže (Obr. 7) se nachází avizovaný dlouhodobý časový vývoj hodnot smrtnosti a incidence kolorektálního karcinomu dle pohlaví. Zobrazené údaje zahrnují pouze osoby starší než 50 let, čili jedince, u nichž je riziko propuknutí této choroby oproti zbytku populace již znatelně zvýšeno (viz dále Obr. 8). Původně stoupající trend všech pozorovaných hodnot, byl již na přelomu osmdesátých a devadesátých let minulého století nahrazen určitou stagnací (s důležitou výjimkou mužské incidence, která stoupala dále), k tomuto ustálení však došlo na poměrně vysoké hladině. Veskrze pozitivním zjištěním tak je pozorovatelný pokles všech hodnot počínající v polovině poslední dekády. Avšak k posouzení, zdali je to důsledek zavedení Národního screeningového programu, by bylo potřeba další analýzy (o níž se ostatně v této práci pokusíme).

Obr. 7 – Dlouhodobý vývoj incidence a smrtnosti kolorektálního karcinomu u osob starších padesáti let dle pohlaví (roky 1977–2009)



Zdroj: graf vytvořen autorem na základě dat z Dušek, Mužík, Kubásek, 2005

Dalším z běžně používaných způsobů (viz např. Dušek, Abrahámová, Mužík, 2009), jímž lze z epidemiologického hlediska charakterizovat kolorektální karcinom (a samozřejmě nejen ten), je výpočet tzv. kumulativního rizika vzniku tohoto nádorového onemocnění. Tento ukazatel vyjadřuje pravděpodobnost vzniku určité nemoci za stanovený časový interval u osob, které netrpěly sledovanou nemocí na začátku sledování, avšak mohly jí kdykoli v jeho průběhu onemocnět. Kumulativní riziko vzniku daného onemocnění ($RI^{kum.}$) mezi věky x a y (kde $y \leq 85$) je definováno vzorcem níže. Jeho výpočet vychází z tzv. kumulativní incidence ($I^{kum.}$), což není nic jiného, než součet incidencí²² za požadovaný věkový interval. Kumulativní incidence

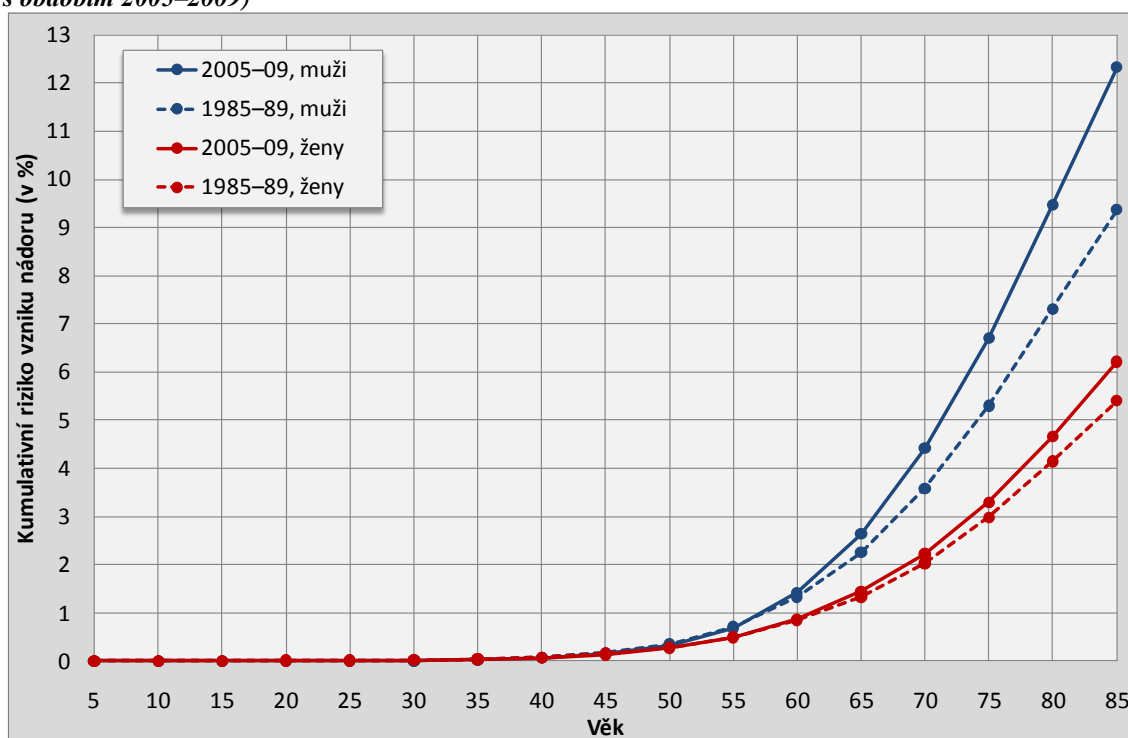
²² Incidence, jakožto jeden z hlavní dvojice analyzovaných ukazatelů této práce, je podrobně definována na straně 14.

daného onemocnění ($I_{x-y}^{kum.}$) pro věky x až y se tedy spočítá jako suma jednotlivých podílů počtu nových onemocnění ve věku (věkové skupině) pořadí n (I_n) a počtu člověkoroků v riziku tohoto onemocnění náležející věku (věkové skupině) stejného pořadí (P_n). Vzhledem, u běžně dostupných epidemiologických dat velmi často používané, agregaci do víceletých věkových kategorií (nejčastěji pětiletých) je nutno nezapomenout vynásobit výsledek příslušnou šíří intervalu (Schouten, Straatman, Kiemeney, 1994).

$$I_{x-y}^{kum.} = \sum_{n=x}^y \frac{I_n}{P_n} \times (\text{šíře intervalu})$$

$$RI_{x-y}^{kum.} = 1 - e^{-I_{x-y}^{kum.}}$$

Obr. 8 – Kumulativní riziko vzniku kolorektálního karcinomu dle pohlaví (srovnání období 1985–1989 s obdobím 2005–2009)



Poznámka: Údaje na ose x značí přesný věk (př. 85 vyjadřuje věkový interval 0–84 let)

Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora

Pro graf znázorňující právě výše popisovaná kumulativní rizika onemocnění kolorektálním karcinomem u obou pohlaví (Obr. 8) byl pro možnost dalšího srovnání zvolen průměr dvou pětiletých období. Přesněji let 2005–2009, tedy dle dostupných dat nejaktuálnějšího a roků předtransformační éry 1985–1989. Poznotek, že ženám hrozí onemocnění či úmrtí na karcinom kolorekta ve výrazně menší míře než mužům lze ostatně získat již z předchozího znázornění měr smrtnosti a incidence (Obr. 7). Pozornost by se u tohoto vyobrazení měla zaměřit spíše na dvě jiné záležitosti. Tou první je velmi nápadný nárůst rizika onemocnění okolo padesáti let věku (to je ostatně oním důvodem, proč jsou do screeningových programů zařazovány osoby po dosažení tohoto věku). Záležitostí číslo dvě je u obou pohlaví negativní, avšak u mužů relativně

mnohem horší vývojový trend. Pro období 2005–2009 platí, že muži mezi svým narozením a věkem 85 let hrozí více než 12% riziko onemocnění kolorektálním karcinomem – nicméně v období dvacet let předtím byla tato pravděpodobnost o celé tři procentní body nižší. U žen došlo k analogickému nárůstu rizika pouze o necelý procentní bod.

Pokud vezmeme v úvahu naději dožití při narození v České republice, která dle údajů Demografické ročenky ČR 2009 činila u mužů 74,19 let a u žen 80,13 let (Český statistický úřad, 2010) a kumulativní rizika onemocnění vypočítaná pro samostatný rok 2009 vztáhneme k odpovídajícím věkovým intervalům (0–74 resp. 0–79 let), zjistíme, že i na celkovém riziku onemocnění zhoubnými novotvarami se kolorektální karcinom podílí skutečně výraznou měrou (viz Tab. 2 níže).

Tab. 2 – Kumulativní rizika onemocnění zhoubnými novotvarami v roce 2009

Skupina zhoubných nádorů	Kumulativní riziko vzniku nádoru	
	Muži (0–74 let)	Ženy (0–79 let)
Zhoubné novotvary tlustého střeva a konečníku (C18–21)	6,6 %	4,7 %
Všechny zhoubné novotvary kromě kožního (C00–D09 bez C44)	35,8 %	33,7 %
Všechny zhoubné novotvary (C00–D09)	42,9 %	41,4 %

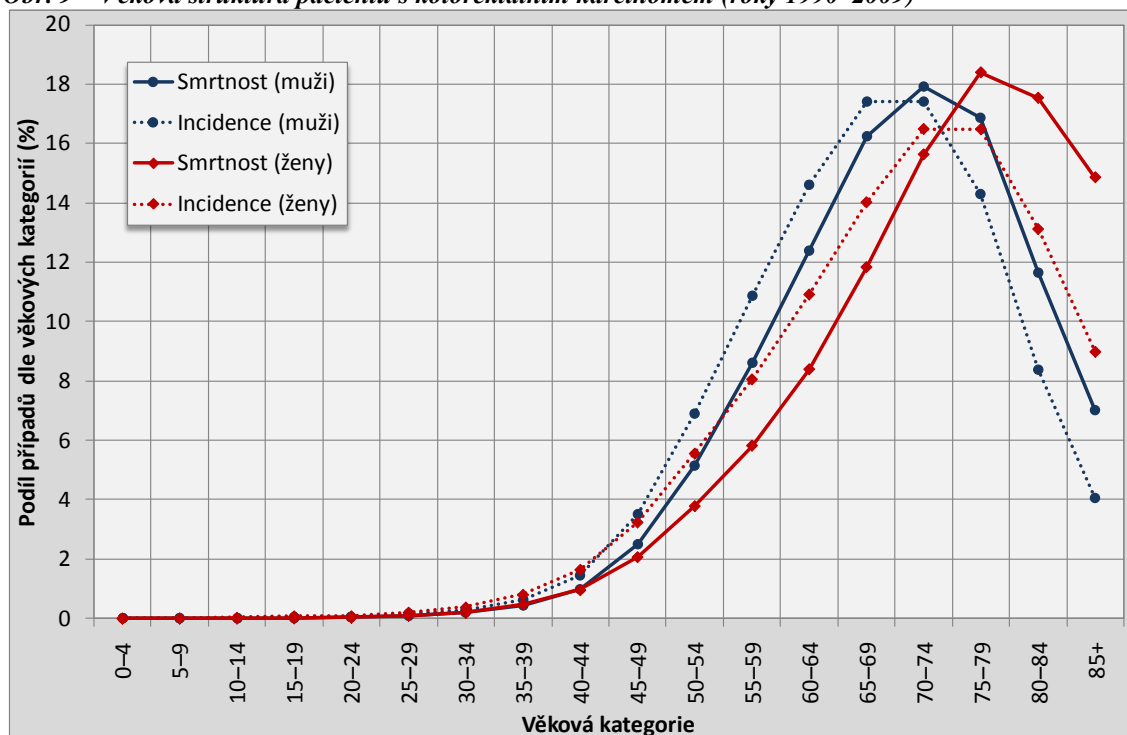
Poznámka: Věkové intervaly byly zvoleny s ohledem na pohlavně specifickou střední délku života při narození.

Zdroj: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2012; Český statistický úřad, 2010; výpočty autora

K účelu vyhodnocení rozložení smrtnosti a incidence kolorektálního karcinomu mezi jednotlivými věkovými kategoriemi, byly nejprve vypočítány procentuelní podíly jednotlivých věkových skupin na celkové smrtnosti (resp. incidenci) a následně tyto podíly za obě zkoumaná pohlaví a druhy měr vyneseny do společného grafu (Obr. 9). Aby se předešlo rozkolísanému průběhu jednotlivých křivek, byly před provedením výpočtů vstupní údaje agregovány za poslední dostupné dvacetileté období (roky 1990–2009). Výsledná ilustrace věkových struktur pacientů s kolorektálním karcinomem nám v první řadě znovu ukazuje to, co bylo zřejmé už z předchozího vyobrazení kumulativních rizik – výrazný nárůst úmrtí (resp. onemocnění), který však lze v případě věkových struktur pozorovat již záhy po třicátém roce života. Průměrný věk, v němž pacienti umírají na karcinom kolorekta (resp. v němž je stanovena jeho diagnóza), byl v období let 1990–2009 u žen vyšší než u mužů přibližně o jeden pětiletý interval. Fakt, že incidence o několik let předchází smrtnost, vychází z logiky věci.

Dle publikace Ústavu zdravotnických informací a statistiky s názvem Novotvary 2009, byla v roce 2009 z hlediska věkového rozložení incidence většina případů nových onemocnění karcinomem kolorekta hlášena u osob starších 60 let, a to téměř čtyři pětiny případů (80 %). Nejvíce případů onemocnění bylo u mužů ve věku 65–69 let, u žen pak ve věku 75–79 let. Obě pohlaví pak na tuto chorobu shodně nejvíce umírají ve věku 75–79 let (Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2012). Je tedy zřejmé, že od zobrazeného průměru období 1990–2009 se epidemiologická situace poněkud změnila.

Obr. 9 – Věková struktura pacientů s kolorektálním karcinomem (roky 1990–2009)



Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005, výpočty autora

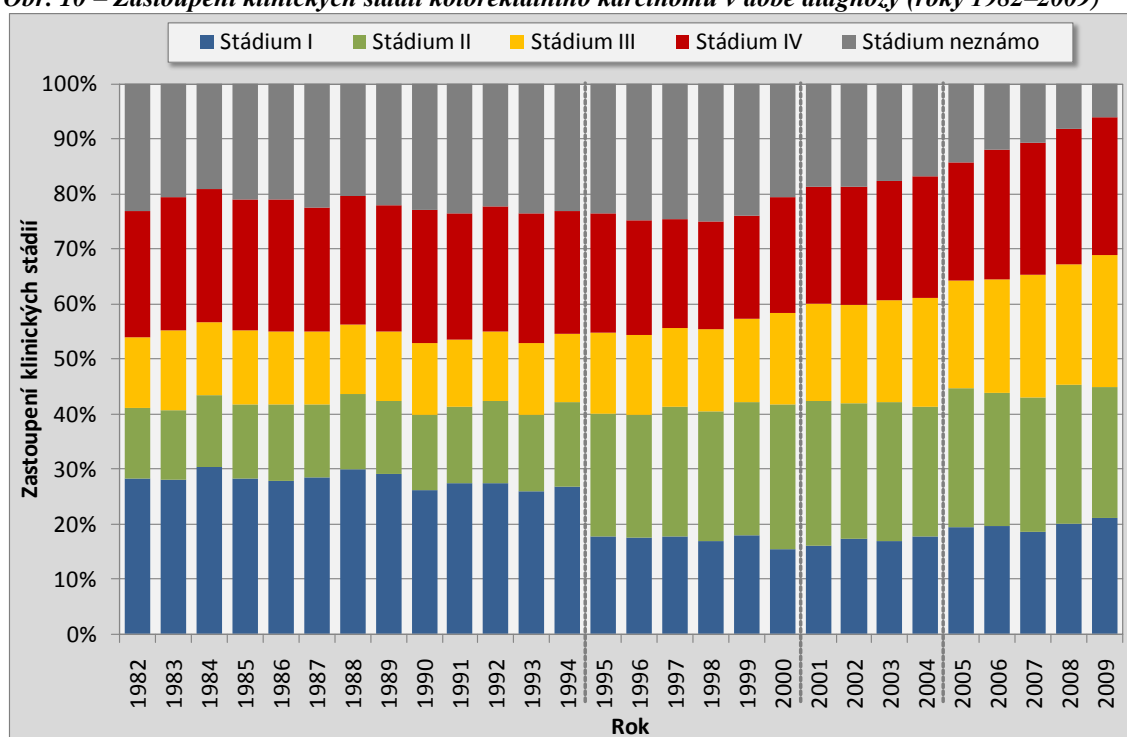
Klinická stádia onkologických onemocnění byla sice poměrně podrobně rozebrána již na konci předcházející podkapitoly (viz s. 26), přesto znovu zmíníme onen všeobecně známý fakt, že záchyt nádorového onemocnění v co nejméně pokročilém stádiu je tím nejdůležitějším předpokladem pro úspěch následné léčby a dlouhodobé přežití pacienta (Dušek, Abrahámová, Mužík, 2009). Pokud se se zřetelem k této skutečnosti podíváme na vyobrazená zastoupení klinických stádií kolorektálního karcinomu v době diagnózy pro jednotlivé roky 1977–2009 (Obr. 10), je evidentní, že výchozí stav, natož další vývoj tohoto rozložení diagnostikovaných stádií, rozhodně nelze považovat za ideální. Více než polovinu pacientů je kolorektální karcinom diagnostikován až ve třetím či dokonce čtvrtém stádiu. To s sebou přináší nejen nepřilíš nadějně vyhlídky další léčby, ale i vysoké finanční náklady. Alarmující především je, že ani v posledních letech, tedy éře, kdy již dlouhodobě probíhá celoplošný screening tohoto onemocnění, přesto nedochází ani k minimálnímu zlepšení. Setrvalý pokles v zastoupení neznámých stádií (stádium onemocnění lze jako neznámé označit při nálezech DCO²³ nebo při pitvě, velmi časných úmrtí pacienta, nemocných neléčených pro kontraindikace onkologické léčby nebo odmítnutí léčby pacientem (Dušek, Abrahámová, Mužík, 2009)) jde v nejvyšší míře na vrub stádií tři a čtyři. Nelze jím tedy vysvětlit onu stále se nelepšící situaci.

Níže uvedený časový vývoj zastoupení jednotlivých klinických stádií ukazuje samotnou situaci v populaci, je však nutno mít na zřeteli několik faktorů poněkud snižujících vypovídající hodnotu takovýchto přehledů. V první řadě, především co se úplnosti zaznamenávání údajů týká,

²³ DCO je zkratkou anglického označení *Death Certificate Only*. V těchto případech byla diagnóza stanovena pouze na základě Listu o prohlídce mrtvého.

je ovlivněn vlastním způsobem sledování a registrace nádorů. Zobrazené údaje jsou však rovněž zásadním způsobem ovlivněny postupně zaváděnými změnami v metodice TNM klasifikace nádorů. Jen v zobrazovaném časovém období byla postupně zavedena trojice těchto změn v TNM klasifikaci: v letech 1982–1994 platilo III. vydání TNM klasifikace, které bylo pro roky 1995–2000 nahrazeno vydáním IV. (2. revize), v období 2001–2004 bylo v účinnosti V. vydání a konečně od roku 2005 vydání VI. platné do konce roku 2010 (Dušek, Mužík, Kubásek, 2005). Přestože je nutno při interpretaci údajů brát ohled na uvedené faktory, pro samotnou analýzu provedenou v závěru této práce tato skutečnost vliv nemá, protože v rámci úmrtí v důsledku kolorektálního karcinomu (ale především onemocnění touto chorobou) není nerozlišováno mezi jednotlivými klinickými stádii.

Obr. 10 – Zastoupení klinických stádií kolorektálního karcinomu v době diagnózy (roky 1982–2009)



Poznámka: Jsou zobrazeny údaje za obě pohlaví ve všech věcích.

Změny v TNM klasifikaci jsou znázorněny šedou přerušovanou čarou.

Zdroj: graf vytvořen autorem na základě dat z Dušek, Mužík, Kubásek, 2005

Ze skutečností uvedených v rámci této kapitoly je očividné, že epidemiologická situace kolorektálního karcinomu v České republice, i přes určitá zlepšení pozorovatelná v posledních letech, stále není uspokojivá. Snaha řešit tyto nepříznivé poměry byla ostatně důvodem, proč i Česká republika zavedla celoplošný screeningový program tohoto onemocnění. A právě jemu je věnována kapitola následující.

Kapitola 5

Screening kolorektálního karcinomu

Jedním z nejdůležitějších poznatků, který si lze odnést z předchozí kapitoly, je skutečnost, že ač je dosud ve vyspělém světě kolorektální karcinom jedním z nejčastějších maligních onemocnění vyskytujících se u obou pohlaví, přímo se nabízí příležitost, jak tuto situaci změnit. Díky faktu, že proces kancerogeneze nádorů tlustého střeva a konečníku je skutečně velmi dlouhodobý, patří tyto karcinomy, ač se to možná dle hodnot odpovídající smrtnosti a incidence nezdá, mezi jedny z nejlépe prevencí ovlivnitelných a následně léčitelných. Toto ale samozřejmě platí jen v případě, že se případný nádor podaří zachytit v časném stádiu, kdy ovšem pacientovi ještě nemusí působit, a většinou ani nepůsobí, žádné potíže.

5.1 Národní screeningový program

Předchozí zákonitost, dávající naději na zvrácení doposud nelichotivých statistik, se tak stala hlavním důvodem, proč velké množství, především vyspělých zemí, přistoupilo k zavedení alespoň nějaké formy plošného screeningového programu zaměřeného na odhalení kolorektálního karcinomu, stejně jako Česká republika, která má dosti překvapivě (soudě dle jejího postavení mezi zeměmi světa podle míry onemocnění kolorektálním karcinomem) ve snahách o prevenci tohoto onemocnění dlouholetou tradici. Počátky tohoto úsilí lze totiž vystopovat až k přelomu 70. a 80. let minulého století. Jedny z prvních studií provedených pak v 80. a 90. letech 20. století prokázaly nejen odbornou připravenost praktických lékařů, ale i velmi výrazný zájem ze strany české populace – uvádí se 70–90% compliance²⁴. Trvalo však ještě poměrně dlouhou dobu, než se toto úsilí definitivně podařilo přetransformovat do screeningového programu dnešního typu. Přesněji až do poloviny roku 2000, kdy byl oficiálně zahájen tzv. Národní program screeningu kolorektálního karcinomu v České republice. Tímto se Česká republika po Německu stala teprve druhou zemí na světě, v níž bylo s podobně masovým screeningem započato (Zavoral, Suchánek, Závada, 2009).

Co přesně se tedy vlastně oním termínem screening rozumí? Screening (nebo můžeme použít i onoho slova depistáž – o něco méně známého synonyma francouzského původu), je

²⁴ Medicínský výraz compliance značí ochotu spolupracovat – v tomto případě tedy ochotu zúčastnit se eventuálního preventivního vyšetření (Jániš, 2012).

základní metodou sekundární prevence, spočívající ve vědomém vyhledávání a případném odstraňování adenomů v asymptomatické nízkorizikové populaci (Urban, 2008). Či poněkud obecněji: „Screening znamená plošné vyšetřování populace za účelem detekce léčitelného nádorového onemocnění v jeho časných stádiích, kdy pacienti ještě nemají potíže a příznaky. Cílem screeningu je snížit morbiditu (nemocnost) i mortalitu (úmrtnost) na sledované onemocnění“ (Dušek, Zavoral, Májek, 2011²⁵). Právě ono plošné zacílení na doposud bezpříznakovou populaci, která však již dosáhla určitého věku, je tím nejdůležitějším specifikem – případná diagnóza kolorektálního karcinomu u asymptomatického jedince se totiž pojí s velmi vysokou, téměř 90% pravděpodobností, že přežije následujících pět let. Tato pravděpodobnost pětiletého přežití se s déletrvajícími projevy příznaků onemocnění dále prudce snižuje – při trvání příznaků v délce tří měsíců klesá na 40 % a při sedmiměsíční manifestaci pak dokonce na pouhých 25 % (Musil, 2003).

Je evidentní, že pro zařazení do screeningových programů nejsou vhodná všechna zhoubná nádorová onemocnění. Aby takovéto preventivní programy vykazovaly alespoň elementární úspěšnost, je více než vhodné, aby dotyčné typy rakoviny vykazovaly následující trojici rysů (Dušek, Zavoral, Májek, 2011):

- 1) Jejich incidence by měla být relativně vysoká.
- 2) Musí existovat účinná možnost jejich léčby v časných stádiích.
- 3) Použité screeningové metody nesmí být finančně příliš nákladné.

Ústředních popudů, či řekněme spíše cílů, pro zavádění celoplošných screeningových programů, je celá řada. Na následujících několika řádkách tak budou krátce vyjmenovány alespoň ty nejdůležitější z nich. Prvním cílem je diagnostikovat možné prekancerózní léze tzv. pokročilých adenomů, což jsou polypy v tlustém střevě o velikosti větší než 10 mm. Tyto léze pak následně odstranit metodou endoskopické polypektomie. Dále zvýšit podíl diagnostikovaných časných stádií kolorektálního karcinomu na úkor stádií pokročilých. Snížit počet paliativních operací u pokročilých stádií karcinomu. A snížit nutnost další nákladné terapie (ať již chemoterapie nebo biologické terapie) (Zavoral, Suchánek, Závada, 2009). Respektive by mohly být předchozí řádky interpretovány i zkráceně – hlavní metou screeningových programů totiž vždy zůstává zlomit dosavadní vývoj v incidenci a smrtnosti tohoto onemocnění na základě posunu diagnostiky do jeho časnějších stádií s lepší prognózou přežití.

Jak již bylo zmíněno výše, v České republice se, po dlouhém období „zkoumání terénu“ odbornými studiemi a množstvím osamocených neorganizovaných pokusů o komplexněji pojaté vyhledávání časných stádií nádorů tlustého střeva a konečníku, konečně přistoupilo k zavedení celostátního screeningového programu tohoto dosti rozšířeného onemocnění. 1. července roku 2000 je tak přesně tím dnem, kdy byl u nás populační screening kolorektálního karcinomu zahájen. V prvních letech byl založen pouze na guajakovém²⁶ testu na okultní krvácení do

²⁵ Citováno z WWW: < <http://www.kolorektum.cz/index.php?pg=pro-verejnost--kolorektalni-screening> >

²⁶ Guajak léčivý je vždy zelený strom pocházející z ostrovů Západní Indie a severního pobřeží Jižní Ameriky. Právě z jeho pryskyřice (lat. *resina guajaci*) se vyrábí indikační složka testů na okultní krvácení do stolice.

stolice, který byl v rámci dvouleté bezplatné preventivní prohlídky prováděné praktickými lékaři nabízen bezpříznakovým osobám od 50 let věku. V případě pozitivního nálezu pak následovalo kolonoskopické vyšetření. Ve snaze zvýšit v té době nepříliš vysokou náklonnost obyvatelstva ke screeningu karcinomu kolorekta, dochází od počátku roku 2009, k několika úpravám národního programu. Tou hlavní změnou je zavedení možnosti nechat se místo testování stolice na okultní krvácení vyšetřit screeningovou kolonoskopií. Screeningový program je i nadále plošně zaměřen na asymptomatické jedince starších 50 let, jimž je ve věku 50–54 let v jednoročním intervalu nabízen test na okultní krvácení do stolice a v případě jeho pozitivity opět následuje screeningová kolonoskopie. Po překročení 55 let je jim však nabídnuta alternativa v podobě primární screeningové kolonoskopie, která může být znovu zopakována v průběhu následujících deseti let či známého testu na okultní krvácení do stolice opakovaného ovšem již v dvouletém intervalu. Guajakový test na okultní krvácení do stolice je nadto možno nahradit testem imunochemickým. Kromě toho tyto jednoduché testy mohou nyní poskytovat nejen praktičtí lékaři, kteří však nadále plní důležitou roli jakýchsi koordinátorů screeningové péče, ale nově i registrující lékaři v oboru gynekologie a porodnictví (Zavoral, Suchánek, Závada, 2009).

Zavedením svého národního screeningového programu tak Česká republika dostala všem doporučením Rady Evropské unie z 2. prosince 2003 týkající se screeningu onkologických onemocnění²⁷, podle kterého „mají členské státy unie implementovat populační programy prevence zhoubných nádorů prsu, děložního hrdla, tlustého střeva a konečníku. Rada doporučuje sběr dat o preventivních vyšetřeních, následujících diagnostických procedurách a konečných diagnózách. Na základě těchto dat má být monitorován screeningový proces a zjištěné výsledky mají být zpřístupněny odborné i široké veřejnosti“ (Dušek, Zavoral, Májek, 2011²⁸). I vzhledem k tomu, že tento dokument jako jedinou metodu pro screening kolorektálního karcinomu zmiňuje test na okultní krvácení do stolice, lze považovat náš preventivní program v nynější podobě za velmi kvalitní.

Když už bylo zmíněno ono doporučení Rady Evropské unie, bude rovněž přiblíženo, jak odlišně se v rámci tohoto společenství států ke screeningu karcinomu kolorekta přistupuje. Přehled je čerpán z publikace Evropské komise s názvem *Cancer screening in the European Union* vydané roku 2008 – popisovaná situace se tedy vztahuje k roku 2007 a od té dnešní se může drobně odlišovat. V tomto roce probíhala alespoň nějaká forma screeningového programu v 19 ze 27 členských států – cílová skupina v doporučeném věku 50–74 let tak čítala přibližně 106 milionů osob. Odhady hovoří o tom, že těchto programů se jen v onom roce 2007 zúčastnilo přes 12 milionů osob. Z těchto 19 států jich velká většina, celých 12, používalo pouze neinvazivní test založený na kontrole okultního krvácení do stolice (jmenovitě: Bulharsko, Finsko, Francie, Maďarsko, Lotyšsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovinsko, Španělsko, Švédsko,

²⁷ Official Journal of the European Union: Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC).

²⁸ Citováno z WWW: < <http://www.kolorektum.cz/index.php?pg=pro-verejnost--kolorektalni-screening--ceska-republika> >

Velká Británie a, v této době, zatím i Česká republika). Šestice z nich (Itálie, Kypr, Německo, Rakousko, Řecko a Slovensko) diagnostikovala karcinom kolorekta jak pomocí testu na okultní krvácení do stolice, tak endoskopickým vyšetřením (kolonoskopií, s výjimkou Itálie používající flexibilní sigmoideoskopii). Jediné Polsko používalo pro účely testování výhradně kolonoskopii. Ve zbývajících osmi státech (tedy Belgii, Dánsku, Estonsku, Irsku, Litvě, Lucembursku, Maltě a Nizozemsku) nebyla překvapivě uplatňována žádná z forem screeningu kolorektálního karcinomu. Při pohledu na podíl států, ve kterých je primárně nasazován, tak vůbec nepřekvapí, že test na okultní krvácení do stolice byl tím zdaleka nejpoužívanějším i z hlediska celkových počtů – tvořil přibližně 94 % všech vyšetření v rámci screeningu kolorektálního karcinomu (von Karsa, Anttila, Ronco, 2008).

Legislativní rámec projektu Národního programu screeningu kolorektálního karcinomu v České republice je dán vyhláškou Ministerstva zdravotnictví ČR ze dne 17. prosince 2009²⁹, kterou se stanoví obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek (Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2010). Vlastní kritéria a podmínky tohoto preventivního programu poté stanoví věstník Ministerstva zdravotnictví ČR z roku 2009³⁰, ve kterém mimo jiné stojí: „Screeningem kolorektálního karcinomu se rozumí organizované, kontinuální a vyhodnocované úsilí o časný záchyt zhoubných nádorů kolorekta prováděním preventivních vyšetření na okultní krvácení ve stolici ve věku od 50 do 54 let v jednoročním intervalu. Od věku 55 let se asymptomatickým jedincům nabízí buď opakovaný test na okultní krvácení ve stolici ve dvouletém intervalu, nebo jako alternativní metoda primární screeningová kolonoskopie, která může být v intervalu deseti let zopakována“ (Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2009, s. 20). Průběh programu screeningu karcinomu kolorekta, běžícího doposud ve své pilotní fázi, dodržování stanovených norem a jeho další vědecký rozvoj je garantován dvěma nezávislými komisemi: Radou pro screening kolorektálního karcinomu při České gastroenterologické společnosti společně s Komisí pro screening kolorektálního karcinomu při Ministerstvu zdravotnictví ČR (Dušek, Zavoral, Májek, 2011).

Informace o počtech kolonoskopických vyšetření provedených v návaznosti na vyšetření okultního krvácení a o případném následném záchytu adenomu či karcinomu byly v prvních letech běhu programu až do roku 2005 shromažďovány pouze v listinné podobě (Šachlová, Novák, 2009). Monitorace a vyhodnocování programu tak v tomto období bylo možno provádět výhradně na základě agregovaných dat. Počínaje rokem 2006 jsou však provozovatelem registru, kterým je Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity (zkráceně IBA MU), již tato data spravována pomocí online databáze a vedena individuálně na základě rodného čísla. Či ještě přesněji, onen skutečný, prospektivní, individuální sběr byl spuštěn až roku 2007, poté ovšem byla retrospektivně nasbírána i data za rok 2006. Mezi sledované údaje patří demografické ukazatele (věk, pohlaví), společně s charakteristikami provedených vyšetření a případných pozitivních nálezů. Tyto údaje se online

²⁹ Vyhláška Ministerstva zdravotnictví ČR č. 3/2010 Sb.

³⁰ Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR č. 01/2009 (str. 20-23): Standard při poskytování a vykazování výkonů screeningu nádorů kolorekta v České republice.

vyplňují do formulářů prostřednictvím internetové aplikace ihned po provedeném vyšetření a odesílají se ke zpracování do centrální databáze. Sběru dat podléhají veškeré screeningové kolonoskopie, které nutně následují po pozitivním nálezu testu na okultní krvácení do stolice u asymptomatických nízkorizikových pacientů a od roku 2009 i primární screeningové kolonoskopie. V roce 2008 bylo do tohoto systému zaregistrováno 213 endoskopických pracovišť, z nichž 187 (tedy 88 %) provedlo alespoň jedno vyšetření. Určitým problémem však stále zůstává míra aktivity těchto pracovišť, protože v adekvátním rozsahu (činícím alespoň 50 endoskopií ročně) jich provádí vyšetření pouhopouhých 29 % (Zavoral, Suchánek, Závada, 2009).

V rámci tohoto programu dále byla na endoskopických pracovištích rozmístěných po celé České republice vytvořena síť tzv. center pro screeningovou kolonoskopii, která jsou povinna všechna vyšetření zaznamenávat do centrálního registru screeningových kolonoskopií, což umožňuje jejich další hodnocení. Po splnění kritérií pro získání takovéhoho statutu (požadavky na technické a personální vybavení, minimální počty vyšetření aj.) a následném schválení již zmíněnou Komisí pro screening kolorektálního karcinomu při Ministerstvu zdravotnictví ČR se do této sítě zapojila již řada specializovaných pracovišť (Zavoral, Suchánek, Závada, 2009). Jejich počet se k posledním dnům vyšplhal k číslu 164 (Dušek, Zavoral, Májek, 2011).

5.2 Úrovně prevence kolorektálního karcinomu

Kolorektální karcinom samozřejmě není jediným z široké plejády všech onkologických onemocnění, u něhož v rámci snah o jeho předcházení hraje prevence na všech svých úrovních roli dalekosáhlého významu. Primární prevencí se na tomto místě však již příliš zabývat nebudeme – její naplňování totiž spočívá v omezení rizikových faktorů týkajících se životního stylu a především stravovacích návyků, které již byly dopodrobna probrány v předchozí kapitole o epidemiologii této choroby. Podstata primární prevence tkví právě ve snahách eliminovat či alespoň zredukovat vliv těchto rizikových faktorů, které mají prokazatelný přímý vliv na případné propuknutí rakoviny kolorekta. Bohužel, z tohoto principu pramení i zákonitost, že na úrovni vyšší, než je jednotlivce, může být uskutečňována takřka výlučně formou více či méně úspěšných pokusů o osvětu obyvatelstva. Primární prevence se tak tedy zaměřuje na realizaci celoplošných programů zacílených na změnu životního stylu populace.

Vedle onoho, vlivem bezpochyby stěžejního, předcházení rizikovým faktorům, tak spíše určitou zajímavostí mohou být výsledky množství studií, které prokázaly též účinek řady zcela běžně používaných léčiv, jako je například kyselina acetylsalicylová³¹ nebo jiná nesteroidní antiflogistika, na snížení rizika vzniku kolorektálního karcinomu. Hormonální antikoncepce má rovněž velmi výrazný pozitivní efekt – uvádí se, že snižuje riziko vzniku malignit přibližně o polovinu a tento efekt přetrvává až 10 let po vysazení léčby. Podobný účinek hormonální

³¹ Kyselina acetylsalicylová je nejstarším synteticky připraveným léčivem. Pod známými názvy jako Aspirin, Acylpyrin či Anopyrin se běžně používá proti bolesti, zvýšené teplotě a zánětům. Mezi další často používaná nesteroidní antiflogistika patří například Ibalgin.

substituční léčby u žen v klimakteriu tak v tomto pohledu již není takovým překvapením (Brabcová, Kyselová, Machová, 2009).

Zatímco primární prevence má za cíl snížit incidenci nádorů, úkolem (a vlastně i jedinou možností) prevence sekundární je „již pouze“ snižovat úmrtnost na tyto typy nádorů, kterým se nepodařilo osvětou předejít. Jak již bylo několikrát napsáno výše, účelem tohoto snažení je sledováním jedinců či celých skupin obyvatelstva, u kterých je zvýšené riziko propuknutí tohoto onemocnění, zachytit případný novotvar v takovém klinickém stádiu, kdy je ještě plně vyléčitelný. Mezi formy sekundární prevence kolorektálního karcinomu se řadí jak preventivní prohlídky (včetně samovyšetření), tak především dvojice základních metod: screening a dispenzarizace³². Dle odpovídajícího stupně rizika se tyto metody realizují prostřednictvím řady jednotlivých programů (Frič, Zavoral, 2005).

Preventivní prohlídky, tedy jak samovyšetření, kdy člověk sám na sobě hledá příznaky nemoci, tak včasné vyšetření lékařem v případě pochybností či v rámci pravidelné prohlídky, zde již dále rozváděny nebudou – avšak o to podrobněji se podíváme na onen depistážní program. Jen jaksi na okraj by mělo být uvedeno, že náklady na preventivní programy, které zde budou probrány, jsou po dosažení daného věku v určitých intervalech plně hrazeny z prostředků zdravotního pojištění (tedy zdravotními pojišťovnami) – každý má však samozřejmě možnost, aby si v rámci sekundární prevence například sám v lékárně zakoupil test na okultní krvácení do stolice a sám se takto otestoval v jakémkoli věku.

Screeningové programy jsou zaměřeny na časně rozpoznání případů sporadického kolorektálního karcinomu, čímž je myšlen kolorektální karcinom „u osob, které nemají rodinnou nebo osobní anamnézu adenomu nebo kolorektálního karcinomu či idiopatického střevního zánětu. Tito jedinci jsou nositeli tzv. nízkého (průměrného) rizikového faktoru. Tím je věk 50 let, od něhož sporadického kolorektálního karcinomu v populaci výrazně přibývá“ (Frič, Zavoral, 2005, s. 240). Je ověřenou skutečností, že 80 % případů kolorektálního karcinomu vzniká až po 50. roce života (Urban, 2008), který tímto představuje dolní hranici pro vstup do těchto screeningových programů. V současnosti je pro obyvatelstvo k dispozici celkem pět programů založených na rozdílných diagnostických metodách. Program s třemi nej (nejstarší, nejrozšířenější a též nejlevnější) je založen na úvodní metodě testu na okultní krvácení do stolice a následně, u osob s případným pozitivním výsledkem, na kolonoskopii. Především dostupnost tohoto programu ho předurčila k tomu, aby se stal mezi roky 2000–2008 základem celoplošného populačního screeningu v České republice. K němu se roku 2009 přidala i kolonoskopie jakožto samostatná primární metoda. Další dostupné screeningové programy sestávají ze sigmoidoskopie, kombinace testu na okultní krvácení do stolice a sigmoidoskopie a tzv. virtuální (CT) kolonografie. Principy a specifika uvedených i některých dalších metod budou popsány vzápětí, v následující podkapitole.

³² Je vhodné odlišovat od sebe tyto dva termíny. Zatímco dispenzarizace (známá též pod anglickým pojmenováním surveillance či follow-up) značí dlouhodobé sledování vysokorizikových skupin (osob ohrožených onemocněním v důsledku své rodinné nebo osobní anamnézy). Screening (depistáž) je časná diagnostika choroby u zcela bezpříznakových jedinců (Frič, Zavoral, 2005).

Oproti svým screeningovým protějškům se dispenzární programy liší ve svém užším zaměření pouze na vysokorizikové skupiny, které tvoří „osoby s rodinnou anamnézou kolorektálního karcinomu nebo adenomu, familiární adenomové polypózy, hereditárního nepolypózního kolorektálního karcinomu (Lynchův syndrom I a II), jedinců s osobní anamnézou adenomu nebo kolorektálního karcinomu a u osob s dlouhotrvajícím idiopatickým střevním zánětem“ (Frič, Zavoral, 2005, s. 240). Tito jedinci tvoří přibližně jednu pětinu celkového počtu onemocnělých s touto diagnózou. V porovnání s, v dnešní době již celkově velmi dobře organizačně zajištěným screeningem, je však situace v případě dispenzárních programů velmi chaotická.

Aby byl výčet jednotlivých stupňů prevence kompletní, zmíníme ještě prevenci terciární a kvartérní. Terciární prevence spočívá v zachycení eventuálního návratu nádorového onemocnění po primární léčbě a bezpříznakovém intervalu, v dosud stále léčitelném stádiu. Prevence kvartérní pak řeší důsledky dále progredujících a již nevléčitelných nádorových onemocnění. V podstatě tedy spočívá pouze v jakési optimalizaci kvality zbývajících života.

Jak již bylo také zmíněno, drtivě většině nádorů kolorekta předchází stádium adenomového polypu, který lze však velmi úspěšně odstranit koloskopickou polypektomií³³. Někteří odborníci tak dokonce toto endoskopické odstranění polypů tlustého střeva považují za jedinou prokazatelně účinnou metodu sekundární prevence kolorektálního karcinomu (Brabcová, Kyselová, Machová, 2009).

5.3 Screeningové metody

Při snaze o nalezení vhodných screeningových metod se odborníci samozřejmě vždy snaží upřednostnit ty, které vykazují co největší účinnost a zároveň s sebou přinášejí nejméně eventuelních rizik pro vyšetřovaného. Vyuváženost těchto dvou, často protichůdných, faktorů byla (či spíše stále je) vyhodnocována množstvím klinických studií, na základě kterých bylo dosud ustanoveno pět technik, které se tak dnes běžně používají ke screeningu kolorektálního karcinomu.

5.3.1 Test na okultní krvácení ve stolici (TOKS³⁴)

Nejobvykleji se ke screeningu kolorektálního karcinomu používá test na okultní (tedy skryté) krvácení do stolice. Princip tohoto testování je založen na prokázaném faktu, že valná většina kolorektálních karcinomů (či vysoce rizikových adenomových polypů větších rozměrů) ztrácí i u dosud jinak bezpříznakových jedinců intermitentně (tedy občas) do stolice malé množství krve. Toto množství je sice nezjistitelné pouhým okem, ovšem právě test na okultní krvácení do stolice ho dokáže rozpoznat poměrně spolehlivě. Koncepce tohoto testu je známa skutečně

³³ Polypektomie je proces, při kterém se tzv. polypektomickou kličkou (což je vlastně odporový drát) za použití vysokofrekvenčního proudu odstraňují polypy z trávicího traktu.

³⁴ Velmi často je používána i anglická zkratka tohoto termínu FOBT (z *Fecal Occult Blood Test*).

velmi dlouhou dobu – již od roku 1864, avšak k jeho využití, jakožto detektoru časných stádií rakoviny tlustého střeva, dochází až o více než sto let později v roce 1967. Od roku 1977 je pak v rámci sekundární prevence nasazován dodnes hojně používaný Hemoccult II test. V České republice je tato guajaková metoda od věku 50 let součástí preventivní prohlídky u praktického lékaře počínaje již zmíněným červencem roku 2000.

Při použití tohoto testu, někdy též nazývaného jako „psaníčkový“, vyšetřovaná osoba po dobu tří po sobě následujících dnů nanáší vzorky své stolice o velikosti čočky na testovací papírek, který je impregnován guajakovou pryskyřicí. V případě obsahu krve ve stolici působením hemoglobinu guajaková pryskyřice na papírku oxiduje z bezbarvé formy na tzv. guajakovou modř, což značí pozitivní výsledek testu (Musil, 2003). Tímto způsobem „popsaná“ psaníčka poté nejpozději do druhého dne předá lékaři (nejčastěji svému praktickému), který ji je vydal. Samotný sběr vzorků stolice však není jediným požadavkem, který se na vyšetřovaného ve snaze o zvýšení senzitivity³⁵ a specifity³⁶ testu klade. Alespoň od tří dnů před započítáním testu musí totiž dodržovat určitá dietní omezení – vyvarovat se potravin, které by mohly zapříčinit jeho falešnou negativitu či pozitivitu a naopak konzumovat zbytkovou potravu s vysokým obsahem vlákniny, která svým abrazivním účinkem podporuje krvácení z případného nádoru a pomáhá tímto zvýšit senzitivitu testu (Brabcová, Kyselová, Machová, 2009).

Jak již bylo zmíněno, od počátku roku 2009 lze kromě guajakového testu podstoupit rovněž test imunochemický, který je sice o něco nákladnější, ale tuto jedinou, byť vcelku zásadní, nevýhodu vyvažuje řadou předností – má vyšší senzitivitu (být to samo o sobě ještě nemusí být výhodou – senzitivitu je vždy nutno posuzovat v kontextu se specificitou), není potřeba, aby se pacient jakkoli dietně omezoval, a navíc je možné ho přístrojově vyhodnotit již přímo v ordinaci (Brabcová, Kyselová, Machová, 2009).

Bylo by též dobré uvést na pravou míru důležitou skutečnost, která by mohla být snadno opomenuta – test na okultní krvácení do stolice není diagnostickou, ale „pouze“ screeningovou metodou. Samotná pozitivita testu totiž neprokazuje přítomnost nádoru či adenomu v tlustém střevě pacienta, ale pouze existenci krve ve stolici. Pacienta s pozitivním výsledkem testu je tak pro stanovení diagnózy a způsobu následné léčby bezpodmínečně nutné vyšetřit ještě endoskopicky (téměř výhradně kolonoskopicky).

Určitou nevýhodou metody testu na okultní krvácení do stolice je skutečnost, že možné výrůstky v tlustém střevě, které se snažíme detekovat, krvácejí intermitentně, tedy jen občas. Existuje zde tedy poměrně velké riziko falešného negativního výsledku testu. Naštěstí, proces kancerogeneze je v případě kolorektálního karcinomu záležitost velmi dlouhodobá a tudíž je zde možnost toto riziko pravidelným opakováním testu téměř eliminovat. Využitím techniky randomizovaných klinických studií bylo dokázáno, že pokud se vyšetření stolice na okultní

³⁵ Senzitivita (neboli citlivost) testu, vyjadřuje pravděpodobnost, s níž test označí přítomnost hledaného jevu (karcinomu) u daného subjektu. Vysoce senzitivní testy tak bohužel mají tendence k falešně pozitivním výsledkům.

³⁶ Na senzitivitě je v nepřímé úměře závislá specifita, která značí schopnost testu přesně vybrat případy, u nichž hledaný jev (karcinom) není přítomen. Vysoce specifické testy naopak tendence k falešně pozitivním výsledkům postrádají – pozitivní výsledek tedy s vysokou pravděpodobností může opravdu být považován za pozitivní.

krvácení u asymptomatických osob provádí v intervalu jednoho nebo dvou let, dochází k signifikantnímu snížení míry smrtnosti tohoto onemocnění i bez ohledu na relativně nízkou senzitivitu tohoto testu. Senzitivita testu Hemocult II, uváděná v odborné literatuře, se pohybuje ve značně širokém rozmezí 46–81 %, v případě rehydratace (což je jen odlišný způsob zpracování tohoto testu, spočívající v nanesení kapky vody před samotným přidáním vyvolávajícího činidla) však výrazně stoupá na 81–92 %. Bohužel ono zvýšení senzitivity rehydratací je doprovázeno současným snížením specifity. Zatímco u nerehydratovaného Hemocult II testu se na následné kolonoskopické vyšetření posílá 4 % podezřelých případů, v případě používání rehydratace tento poměr činí již 28–38 %. Přestože se senzitivita nerehydratovaného Hemocult II testu na první pohled nezdá nijak vysoká, uvádí se, že s jeho pomocí je možno v dotčených populacích snížit úmrtnost na rakovinu kolorekta o 14–18 %. Pokud by byl použit hydratovaný test, činil by tento pokles již přibližně 30 %, ovšem opět na úkor falešně pozitivních výsledků (Musil, 2003). Mnohem mladší imunochemický test na okultní krvácení do stolice se svými dosavadními výsledky jeví v tomto ohledu ještě o něco slibněji – dá se tak očekávat, že tento typ preventivního programu bude ve většině zemí ještě po dlouhou dobu tvořit páteř screeningových metod.

5.3.2 Kolonoskopie

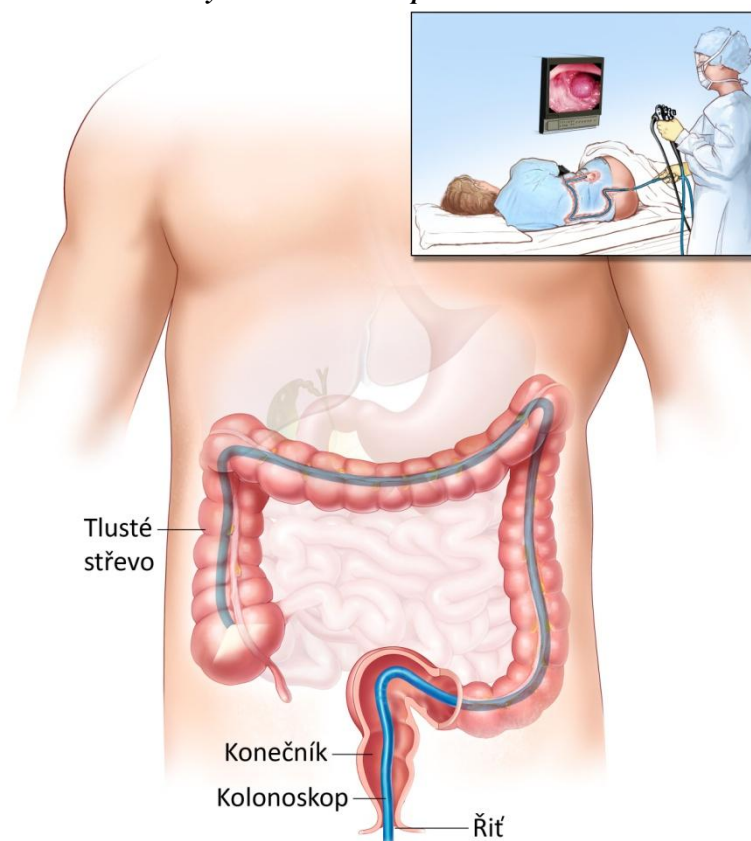
I vzhledem k uvedeným nevýhodám metody testu na okultní krvácení do stolice (především poměrně nízká senzitivita i specifita) má dnes kolonoskopie, nebo též koloskopie, nejdůležitější postavení ve screeningu a diagnostice kolorektálního karcinomu. Je to dnes již široce dostupná metoda, byť si ji samozřejmě nemůže každý provést v klidu svého domova, a i náklady na toto vyšetření postupem času výrazně poklesly. Počátkem jejího nasazení do praxe roku 1969 je dokonce jen nepatrně mladší, než již popsaná guajaková alternativa „psaníčkového“ testu (Wolff, 1989). Máme-li kolonoskopii nějak definovat – je to nejen diagnostická ale též léčebná procedura, zpřístupňující pohledu lékaře dolní část trávicí trubice (přesněji vnitřek konečníku a tlustého střeva), spočívající v zavedení tenké ohebné trubice opatřené optickým systémem (kolonoskopu) do konečníku. Kromě optických vláken se v hadici kolonoskopu nalézá ještě světlovod, přivádějící studené světlo, kanálky na oplachování vodou a napouštění vzduchu, pomocí něhož jsou střevní stěny při vyšetření roztahovány, a především pracovní kanál, jímž se dají do prostoru tlustého střeva zavádět různé miniaturní pracovní nástroje (Šindelářová, Šebek, Náhlovský, 2011). Právě možnost použití těchto instrumentů činí z kolonoskopie i léčebnou metodu, protože je s jejich pomocí možno nejen odebrat biopsii k následnému histologickému vyšetření, ale mimoto umožňuje případné polypy bezprostředně endoskopickou polypektomií odstranit. Diagnostika patologických lézí tak rozhodně není jejím jediným využitím (Urban, 2008).

Vyšetření kolonoskopií se obvykle provádí na chirurgických či specializovaných proktologických ambulancích v okresních a krajských nemocnicích. Pro svou schopnost velice detailního zobrazení nitra tlustého střeva, kolonoskopie nahradila dříve velice často používané dvojkontrastní vyšetření irrigografií (bude popsáno dále), které pacienta, mimo jiné, zatěžovalo

rentgenovým zářením (Šindelářová, Šebek, Náhlovský, 2011). Kolonoskopií se dají velmi úspěšně odhalit případné změny sliznice tlustého střeva – ať už se jedná o prekancerózní polypy, karcinomy, různorodé záněty či jiné abnormality.

Vyšetření kolonoskopií má pověst nepříjemného až bolestivého, avšak rozebírat, nakolik právem, není předmětem této práce. Je pravdou, že není ani úplně bez rizika – skutečně je zde, byť poměrně malé, riziko krvácení či perforace střeva vyžadující akutní operativní řešení. Spíše se však zaměříme na nutnost přípravy pacienta před vlastním vyšetřením. Prozkoumávání gastrointestinálního traktu metodou kolonoskopie totiž musí bezpodmínečně předcházet důkladné vyprázdnění střev tak, aby následně endoskopista viděl výlučně čistou sliznici střev, nezakrytou zbytky potravy či stolice. V minulosti se pro tyto účely používal klystýr, ten byl ovšem pacienty nepříliš dobře snášen. Výrazné zlepšení přineslo až zavedení laxativ, těch je však nutno vypít během relativně krátké doby i několik litrů (nejčastěji čtyři), ani tak tedy stále není příprava na kolonoskopii nic příjemného (Ringelhán, 2011). Mimo tohoto vyprázdnění se musí jedinec, připravující se na toto vyšetření, navíc dodržovat asi týdenní dietní režim (oproti přípravě na test na okultní krvácení do stolice naopak vynechat potraviny s vysokým obsahem nestravitelných zbytků).

Obr. 11 – Schéma vyšetření kolonoskopem



Zdroj: National Cancer Institute, 2011 (upraveno autorem)

Velké množství zemí si kolonoskopii zvolilo za svou primární metodu sekundární prevence (Německo, Itálie, Polsko, USA). Jak bylo již uvedeno na počátku této kapitoly, v České

republiky se kolonoskopie stala oficiální screeningovou metodou až počátkem roku 2009. Po dosažení věku 55 let si tak dnes lidé mohou vybrat, zdali budou každé dva roku podstupovat test na okultní krvácení do stolice, či raději podstoupí alternativu právě v podobě preventivního kolonoskopického vyšetření, které díky jeho mnohem vyšší senzitivitě stačí podstoupit pouze jednou za deset let. Mohlo by se tedy zdát, že volba této varianty prevence musí jasně převažovat. Vezmeme-li navíc v úvahu, že následné kolonoskopii se pacient nevyhne ani v případě pozitivního výsledku testu na okultní krvácení do stolice. Na základě dosud uvedeného bychom si tak mohli dovolit poněkud zjednodušit situaci prohlášením, že otázkou ani tak není, zdali provést kolonoskopii, ale kdy ji provést a případně, v jakém intervalu ji opět zopakovat (Urban, 2008).

Kolonoskopie se ukazuje jako velice přesná metoda – dle provedených studií je endoskopisty přehlédnuto 21–30 % adenomů o velikosti do 5 mm, 1–8 % adenomů větších než 10 mm a také 1–4 % karcinomů. Tyto adenomy jsou povětšinou přehlédnuty kvůli jejich plochému tvaru a obzvláště lokalizaci na straně slizničních řas odvrácené pohledu lékaře. Toto přehlédnutí již existujících lézí, vedoucích k negativnímu výsledku vyšetření (bohužel však pouze zdánlivě), se považuje za zřejmě hlavní příčinu tzv. intervalových karcinomů. Tedy karcinomů vzniklých zdánlivě krátce po negativním vyšetření. Incidence takovýchto případů se udává v rozmezí 1:134–285 vyšetření. Z výsledků jiné velké longitudální studie, zabývající se přežíváním pacientů s adenomovými polypy (tzv. National Polyp Study), dále vyplývá, že v populacích vystavených kolonoskopickému screeningu incidence tohoto onkologického onemocnění výrazně klesá – uvádí se pokles o účtyhodných 76–90 % (Urban, 2008).

5.3.3 Sigmoidoskopie

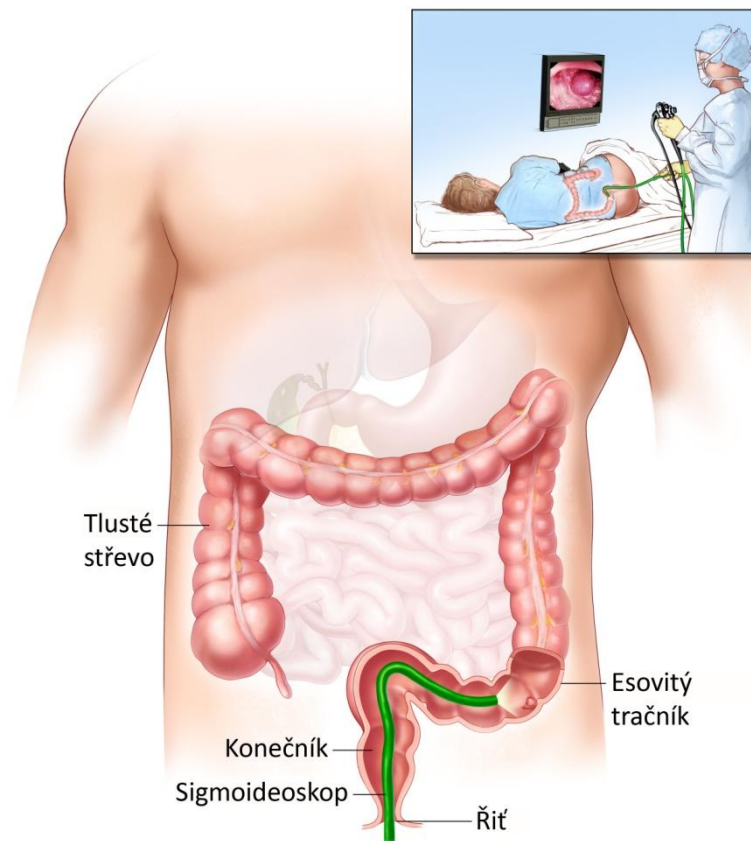
Další z metod umožňujících vyšetření tlustého střeva a tudíž i diagnostikování kolorektálního karcinomu je sigmoidoskopie³⁷ (jako v případě koloskopie, i zde je možné používat kratší název sigmoidoskopie). Tato metoda by se dala asi nejpříznačněji popsat jako kolonoskopie prováděná však mnohem kratším kolonoskopem, umožňující tak lékařům nahlédnout kromě konečníku již pouze do koncové části tlustého střeva. Jinak se, včetně možnosti eventuálního odběru biopsie, obě metody nijak neliší. Výhodou může být poněkud méně náročná příprava pacienta – dietní režim je potřeba držet jen po tři dny a není nutné vyprázdnění celých střev (stačí jen očištění dotčené části trávicího traktu speciálním roztokem pomocí klystýru (National Cancer Institute, 2011)).

V nedávné britské randomizované kontrolní studii se podařilo prokázat, že jednorázové použití sigmoidoskopie jakožto screeningové metody provedené u osob ve věku 55–64 let, vede k podstatnému snížení incidence i smrtnosti kolorektálního karcinomu. Incidenci této malignity se jejím prostřednictvím podařilo snížit o 33 % a smrtnost dokonce o 43 %. Bylo tak

³⁷ Přesněji by měl být uveden termín flexibilní sigmoidoskopie. Ačkoli tato metoda, uvedená již roku 1969, prakticky nahradila původní sigmoidoskopii prováděnou neohebným sigmoidoskopem. Ohebný sigmoidoskop totiž umožňuje mnohem zevrubnější vyšetření a v neposlední řadě představuje i větší komfort pro pacienta (National Cancer Institute, 2011).

dokázáno, že ambice sigmoideoskopie stát se účinnou primární screeningovou metodou jsou zcela oprávněné (Atkin, Edwards, Kralj-Hans, 2010).

Obr. 12 – Schéma vyšetření sigmoideoskopem



Zdroj: National Cancer Institute, 2011 (upraveno autorem)

5.3.4 Irigografie

Irigografie byla již zmíněna jako jakýsi předchůdce kolonoskopie. Tato metoda se však pro účely populačního screeningu příliš nepoužívá. Pojmem irigografie³⁸ se rozumí rentgenové vyšetření tlustého střeva, nejdříve naplněného kontrastní látkou, která má za úkol zvýraznit detaily zkoumaného prostoru. Při vyšetření se pacientovi nejprve konečníkem do tlustého střeva nalévá kontrastní látka obsahující baryum (tzv. baryová kaše) a následně se do střeva pomalu začne zavádět vzduch, který napomáhá rozprostření barya po stěnách střeva (proto má toto vyšetření přízvisko dvojkontrastní). Poté se dotčená oblast několikrát nasnímkuje konvenčním rentgenovým přístrojem. Tekutina obsahující baryum pokryje vnitřní povrch stěny střeva, čímž dojde ke zviditelnění podrobností, které by na rentgenovém obrazu pořízeném klasickou cestou byly nezřetelné. Ani u této metody se však pacient nevyhne čištění střev pitím velkého množství laxativ. Mezi její další nevýhody pak patří především zatížení rentgenovým zářením (byť při vyšetření irigografií k významné zátěži pacienta nedochází), zmíněná menší vypovídací

³⁸ V anglicky mluvících zemích známé spíše pod názvem *Barium enema*, neboli v překladu baryový klystýr.

schopnost v porovnání s kolonoskopií a nemožnost odebrání vzorku střevní sliznice či odstranění případných polypů. Nermalou výhodou naopak představuje skutečnost, že se jedná o metodu neinvazivní (Ringelhán, 2011).

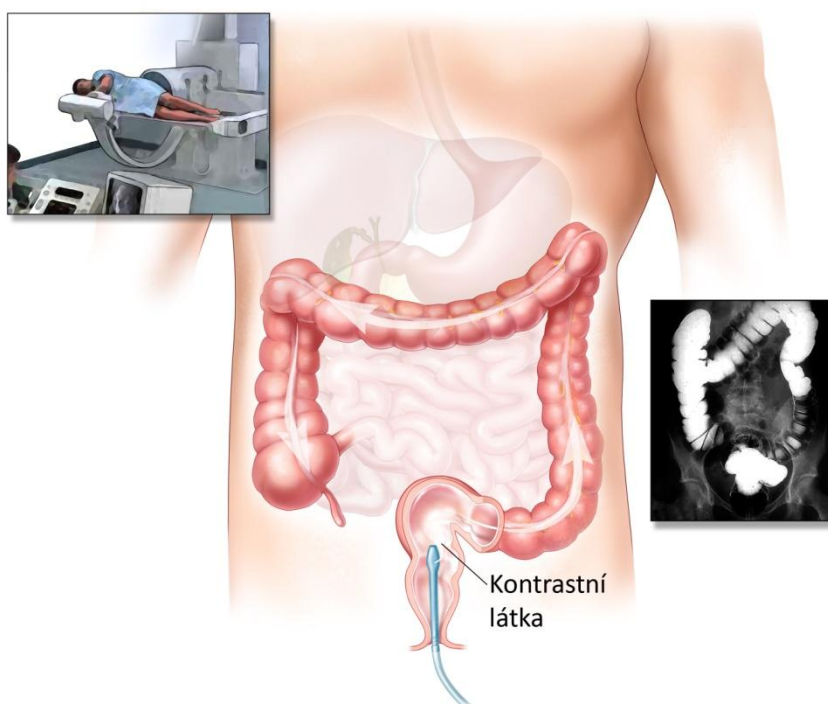
5.3.5 Digitální vyšetření konečníku per rectum

Další metodou, kterou v rámci preventivní diagnostiky nemůžeme opomenout je digitální³⁹ vyšetření konečníku per rectum. Patří mezi ty nejstarší a nejzákladnější vyšetření, které by měl v rámci komplexní preventivní prohlídky vždy provádět každý praktický lékař. I touto vcelku prostou technikou je totiž možno nahmatat a včas tak odhalit případný nádor konečníku. Vyšetření hlouběji uložených partií ovšem pochopitelně neumožňuje (National Cancer Institute, 2011).

5.3.6 Metody dosud v režimu klinického testování

Vyjma výše uvedených běžně praktikovaných metod se v poslední době můžeme ve světě sporadicky setkat se dvěma technikami, jejichž aplikace dosud běží v režimu klinického testování, a tudíž na své široké nasazení v praxi zatím čekají.

Obr. 13 – Schéma vyšetření irigografií (příp. virtuální kolonoskopii)



Zdroj: National Cancer Institute, 2011 (upraveno autorem)

První z nich je tzv. virtuální kolonoskopie (nebo též kolonografie), což je vlastně rentgenové snímkování tlustého střeva a konečníku metodou počítačové tomografie (CT). Právě počítačové

³⁹ Ono přidavné jméno digitální v tomto případě nemá nic společného s čísly, či snad moderní počítačovou technikou, ale s jeho anatomickým významem – tedy prsty (lat. *digitis*).

zpracování umožňuje vytvořit prostorový obraz kolorekta svoji podrobností nesrovnatelný s rentgenovým vyšetřením metodou irigografie. Probíhající klinické testy se zaměřují především na dvě oblasti. První je porovnání virtuální kolonografie s ostatními, již běžně používanými screeningovými metodami. Druhá se snaží zvýšit pohodlí pacienta – zkouší se kvalita zobrazení při orálním podávání kontrastních materiálů, které pokryjí stolicí, čímž zcela odpadá dosud nepříjemná příprava na vyšetření používáním laxativ (National Cancer Institute, 2011). Virtuální kolonoskopie je ovšem velmi náročná na přístrojové i personální vybavení a tak se v širším měřítku prozatím používá pouze v USA. Přesto ani tento výkřik moderní diagnostické technologie (prozatím) neušetří pacienta přípravnému vyprázdnění ani následné insulaci (plnění vzduchem) střev (Urban, 2008). Jistou zátěž ionizovaným zářením je rovněž nutno vzít v úvahu.

Druhou nadějnou metodou využitelnou pro screening kolorektálního karcinomu je tzv. DNA testování stolice. Tento test spočívá ve vyhledávání genetických změn v buňkách uvolňujících se ze střevního epitelu do stolice, které by mohly být znakem nejen kolorektálního karcinomu, ale i dosud prekancerózních polypů (National Cancer Institute, 2011).

5.4 Hodnocení screeningového programu České republiky

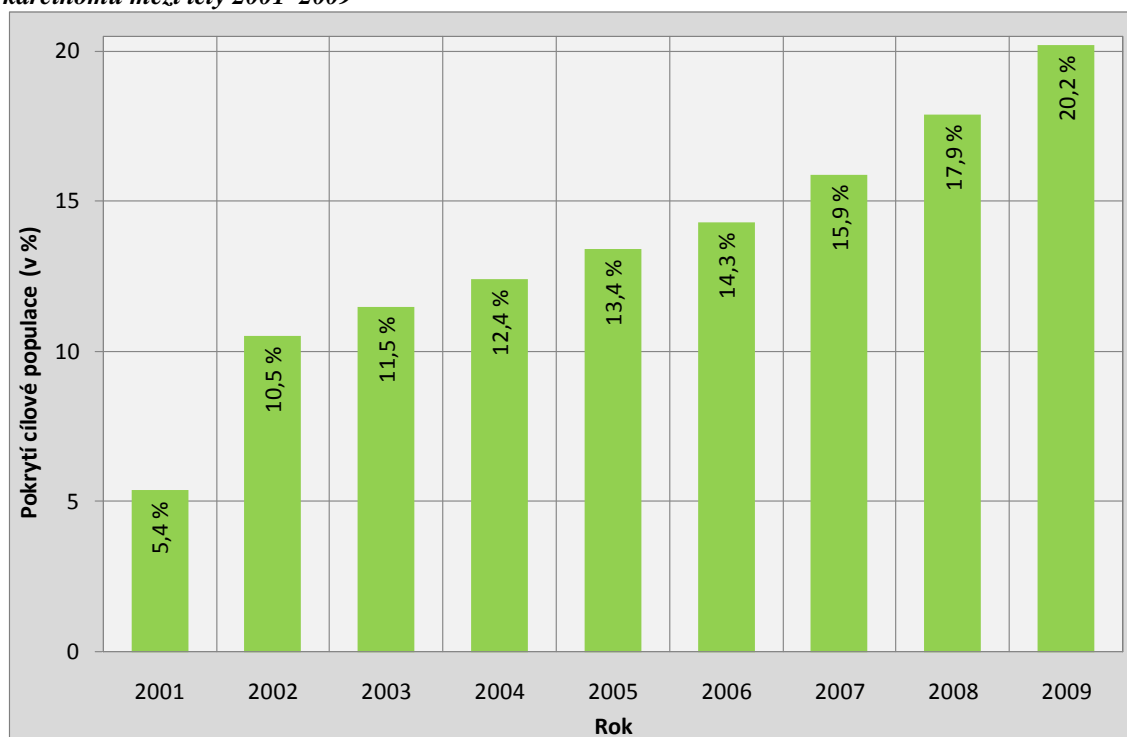
Datové podklady, které by umožňovaly analýzu pokrytí cílové populace organizovaným screeningovým programem, je možno získat pouze ve spolupráci s Národním referenčním centrem. Registr screeningových kolonoskopií totiž již ze své podstaty takovýto monitoring neumožňuje, protože drtivá většina účastníků preventivního procesu kolonoskopické vyšetření vůbec nepodstupuje a opouští jej v momentě negativního výsledku testu na okultní krvácení do stolice. Naštěstí jsou však všechna⁴⁰ takováto preventivní vyšetření proplácena z veřejného zdravotního pojištění a plátcí veřejné péče (zdravotní pojišťovny) o nich vedou záznamy, které jsou následně shromažďovány Národním referenčním centrem. Účinnou (a vlastně jedinou) možností, jak se údajů potřebných k jakékoli věrohodné komplexnější analýze screeningu kolorektálního karcinomu dopátrat, tak zůstává, čerpat právě data poskytovaná prostřednictvím Národního referenčního centra.

Pokrytí populace testem na okultní krvácení do stolice, respektive množství prováděných testů v celém období běhu plošného screeningového programu zřetelně roste (viz Obr. 14). V roce 2009 byla tímto typem sekundární prevence ve dvouletém intervalu pokryta přibližně pětina populace starší padesáti let, což v porovnání s rokem 2007 představuje čtvrtinový nárůst. Přesto i přes veskrze pozitivní tendenci je 20% pokrytí obyvatelstva stále relativně skromný výsledek, který stále neumožňuje screeningu kolorektálního karcinomu účinně redukovat úmrtnost na toto onemocnění, která, jak je všeobecně známo, v České republice patří mezi

⁴⁰ Samozřejmě existuje jistá skupina pacientů, kteří si vyšetření hradí ze svých prostředků sami (např. kvůli tomu, že jsou mladší, než je stanovená minimální věková hranice a nejsou u nich jisté genetické předpoklady). Avšak lze se oprávněně domnívat, že podíl takovýchto vyšetření je velmi malý a co je pro tuto práci důležité především – tyto úkony nespádají do zkoumaného Národního programu screeningu kolorektálního karcinomu v České republice.

nejvyšší na světě. Z údajů získaných od zdravotních pojišťoven je možno dále vyzorovat i, v posledních letech znatelně rostoucí, míru pozitivitu testu na okultní krvácení do stolice, která v roce 2009 (posledním kompletně datově zpracovaném) činila 5,0 %. Tento varovný nárůst tak jen stvrzuje potřeby pečlivého monitoringu (Májek, Daneš, Zavoral, 2011).

Obr. 14 – Vývoj pokrytí cílové populace (muži i ženy starší padesáti let) screeningem kolorektálního karcinomu mezi lety 2001–2009



Zdroj: převzato z Májek, Daneš, Zavoral, 2011

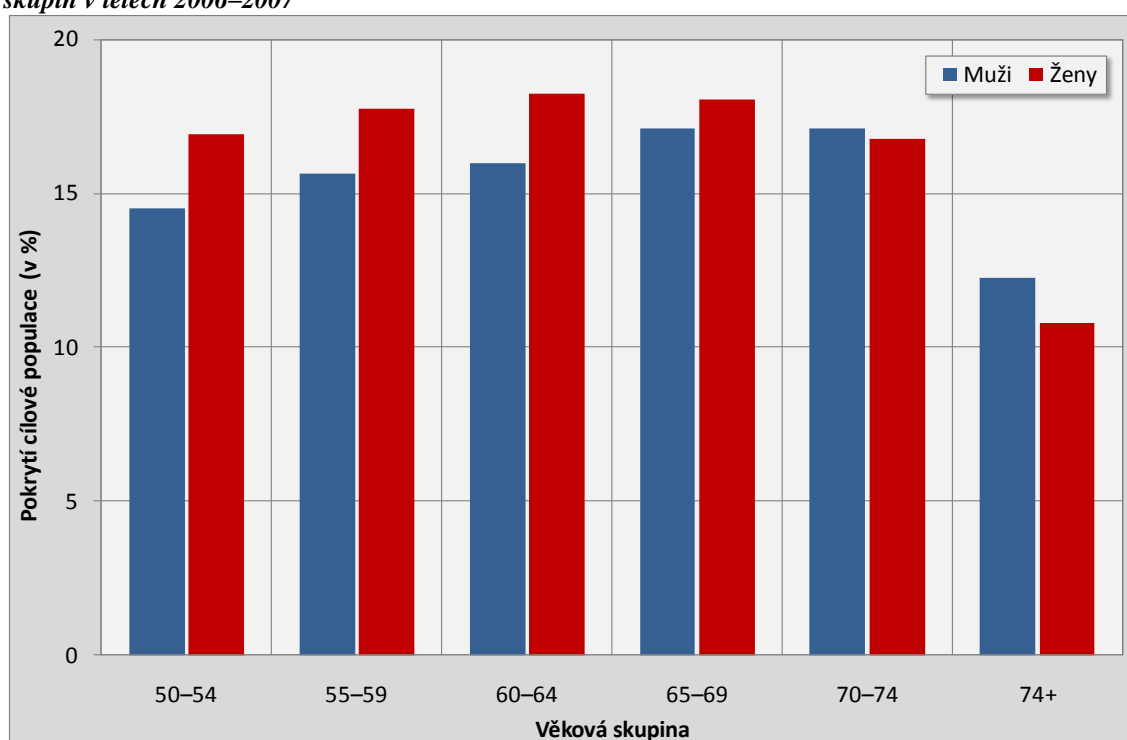
Pokud se zaměříme na pokrytí cílové populace screeningem kolorektálního karcinomu dle věku (viz Obr. 15), je překvapivé, jak vyrovnaný tento podíl je, s výjimkou nejstarších skupiny obyvatelstva, u něhož se tento nepoměr dá přičítat jeho celkově nižší mobilitě. Stejná záležitost nahlížená z hlediska pohlaví rovněž vykazuje podobnou homogenitu s pozorovatelnou mírně vyšší průměrnou adharencí⁴¹ žen, které však celkově prokazují větší ochotu se podobných preventivních programů zúčastnit.

Díky již zmiňované existenci registru screeningových kolonoskopií jsme schopni se alespoň v případě těchto preventivních endoskopických vyšetření dopátrat mnohem podrobnějších informací. Počínaje rokem 2009, na jehož počátku byl screeningový proces v České republice výrazně vylepšen, dochází k markantnímu nárůstu počtu kolonoskopických vyšetření, bezprostředně roku následujícího byla poprvé překročena hranice 20 tisíc vyšetření (viz Tab. 3). Tento zvrat samozřejmě souvisí s vyšším zájmem veřejnosti o tento druh prevence jakožto nové alternativy testu na okultní krvácení do stolice. Od počátku sběru individuálních screeningových dat bylo nalezeno a záhy odstraněno již šestnáct a půl tisíce adenomových polypů, které hrozily

⁴¹ Adharenci se chápá jakýsi rozsah, ve kterém se pacientovo chování (v našem případě rozhodnutí podstoupit screeningové vyšetření) shoduje s radami zdravotníka či s léčebnými standardy.

přechodem v karcinom. U dalšího více než dvou a půl tisíce pacientů byl kolorektální karcinom diagnostikován, nicméně jeho zastoupení dle klinických stadií bylo značně příznivější než ve statistikách průměrné populace. Patrný je rovněž od roku 2009 plynule klesající podíl zachytu karcinomů. I v tomto případě to má tento jev na svědomí zavedení primární screeningové kolonoskopie (bez předchozí indikace pozitivním výsledkem testu na okultní krvácení do stolice). Je celkem logické, že pokud v tomto období podstupuje kolonoskopické vyšetření i velká část pacientů bez okultního krvácení, i prevalence kolorektálního karcinomu se v této skupině nutně snižuje (Májek, Daneš, Zavoral, 2011).

Obr. 15 – Pokrytí cílové populace screeningem kolorektálního karcinomu dle pohlaví a věkových skupin v letech 2006–2007



Zdroj: převzato z Dušek, Zavoral, Májek, 2011

V současnosti je tomu již jedenáct let, co Česká republika disponuje svým celoplošným národním screeningovým programem kolorektálního karcinomu. Přesto, i přes příznivý trend, skromný podíl populace, zapojený do této formy sekundární prevence, je stále značně vzdálený pomyslnému „ideálnímu stavu“. Možných příčin je bezpochyby vícero jak na straně pacientů, tak lékařů (především praktických). Potenciální možnosti metod používaných ke screeningu kolorektálního karcinomu budou asi vždy poněkud redukovány nižší adhezí populace k dobrovolnému podstupování těchto nepříliš příjemných vyšetření. A asi by bylo bláhové očekávat, že by se jakási pomyslná míra uvědomělosti obyvatelstva v oblasti prevence do budoucna výrazně zvedla. Pro řešení této nemilé situace bychom si však mohli vzít příklad z některých států západní a severní Evropy, které dříve řešily podobný problém, a též zavést plošné, pravidelné a, v první řadě, adresné zvaní občanů na preventivní prohlídky (Májek, Daneš, Zavoral, 2011). Ostatně, vždyť i v současnosti používané screeningové metody v sobě

ukrývají schopnost výrazně snížit úmrtnost – jediné, co by tak stačilo, je, aby populace začala plně využívat možností, které jí nabízí existující zdravotní systém.

Tab. 3 – Výsledky screeningových kolonoskopií provedených v České republice v letech 2006–2011

Rok	Screeningová kolonoskopie	Adenomové polypy	Podíl [#] (v %)	Karcinomy	Podíl [□] (v %)
2006	5 335	1 578	29,6	335	6,3
2007	5 678	1 636	28,8	337	5,9
2008	7 455	2 365	31,7	446	6,0
2009	13 061	4 115	31,5	622	4,8
2010*	21 069	6 591	31,3	789	3,7
2011*	736	169	.	10	.
Celkem	53 334	16 454	30,9	2 539	4,8

Poznámka: Roky označené hvězdičkou značí dosud neuzavřená, průběžně sbíraná data (únor 2011).

Podílem se rozumí procentuelní vyjádření části pozitivních kolonoskopických nálezů na celkovém počtu screeningových kolonoskopií provedených v daném roce. V prvním případě jde o podíl polypů (značeno [#]), ve druhém karcinomů (značeno [□]).

Zdroj: Májek, Daneš, Zavoral, 2011

Kapitola 6

APC modely

Smyslem každého matematického modelování je vytvoření jakéhosi obrazu skutečnosti (tedy modelu), vyjádřitelného univerzálně srozumitelnou formou matematického vzorce. Tento proces převodu reality bezpochyby není ničím jednoduchým – za pomoci statistických a matematických metod je do výsledného modelu nutno integrovat maximum dostupných informací. Vzhledem ke komplexnosti modelovaných jevů (vlastně skutečnosti samotné), je tak nabíledni, že výsledný model bude vždy jen určitým kompromisem. Existence bezchybného všeobjímajícího modelu je totiž vyloučena – i pokud bychom do něj vyčerpávajícím způsobem zahrnuli všechna nám dostupná fakta, bude vždy vystihovat (byť téměř precizně) jen část reality (Komolíkova, Svobodník, Gelnarová, 2007).

6.1 Specifika APC modelů

Jak kdysi Lenka Filipová teskně zpívala v jedné ze svých písní, i princip, na kterém zjednodušují realitu APC modely⁴², by se dal možná trochu odlehčeně, ovšem o to přiléhavěji, charakterizovat slovy „za všechno může čas“. Již jednotlivá písmena v jejich názvu, jež tvoří onu všeobecně používanou zkratku APC, mají totiž původ v trojici anglických slov Age (věk), Period (období) a Cohort (kohorta) – tedy vlastně časových proměnných. Smrtnost i incidenci kolorektálního karcinomu ovlivňuje předlouhá řada rizikových faktorů, z nichž alespoň ty nejvýznamnější již byly probrány ve čtvrté kapitole této práce. Většinu těchto faktorů však nelze jakkoli uspokojivým způsobem kvantifikovat. Nemluvě o tom, že se jistě vyskytuje další řádka činitelů, o jejichž působení na tuto malignitu se zatím jen spekuluje či o nichž zatím nemáme ani potuchy (budeme-li vůbec kdy mít). Ve zjednodušené realitě universa APC modelů jsou tak námi zkoumané epidemiologické jevy závislé výlučně na výše zmíněné trojici časových faktorů – věku při úmrtí (diagnóze⁴³), roku úmrtí (diagnózy) a roku narození osoby. V oblasti APC modelů je tak na čas nazíráno jako na jakýsi univerzální faktor, který nahrazuje

⁴² Pokoušeli jsme se vyvarovat novátorského přístupu k české terminologii zaváděním neznámých pojmenování jako například *model VOK* (věk, období, kohorta). V rámci této práce bylo tudíž rozhodnuto držet se zavedeného anglického označení *APC model* i úplných názvů tohoto modelu a souvisejících submodelů (*age-period model* apod.).

⁴³ Věk při úmrtí se týká smrtnosti, věk při diagnóze pak incidence. Analogické pravidlo se týká i roku úmrtí (resp. diagnózy) a bude používáno i dále v textu.

ono nepřeborné množství faktorů působících ve skutečnosti (Gelnarová, Neuvirtová, Svobodník, 2007). Základem analýzy založené na APC modelech je tedy předpoklad, že veškeré faktory ovlivňující zkoumané události je možno smysluplně seskupit do oné trojice faktorů zástupných. Je bez pochyb, že i mezi takto vytvořenými faktory mohou stále přetrvávat určité interakce či překryvy – v rámci následné analýzy nelze než předpokládat, že tyto případné rušivé vlivy jsou svým významem, minimálně v porovnání s výslednými hlavními efekty, asociovanými s dimenzemi jednotlivých APC faktorů, zanedbatelné. U APC studií typický metodologický postup sestává nejprve z vlastního vytvoření tohoto třídimenzionálního (věk, období a kohorta) modelu, a teprve pak mohou nastoupit snahy o rozklíčování oněch původních specifických vlivů projevujících se v běhu času, které jsou zodpovědné za pozorovatelné změny na křivkách efektů věku, období a kohorty (Wilmoth, 2006).

Předchozí odstavec si pro lepší pochopení mechanismu APC modelů dovolíme ještě poněkud rozvést. Začneme kupříkladu efektem období. Období, myšleno čas (nejčastěji rozlišován na úrovni kalendářního roku), v němž dojde ke zkoumané události, samo o sobě nemá na daný jev žádný vliv – je spíše jen jakousi značkou, pomocí níž je možno se dopátrat mnoha odlišných faktorů, které teprve daný jev ve skutečnosti ovlivňují. Rozdílná období s sebou přinášejí odlišné události, a tak oněmi reálně působícími faktory mohou být epidemie, války, hladomory, vědecké objevy a vynálezy, změny v legislativě, ale klidně i záležitosti, kterým bychom jakýkoli vliv pravděpodobně nepřikládali jako například móda⁴⁴. Naprosto totéž lze říci i o zbývajících faktorech věku a kohorty – i ty jsou pouze jakýmsi modelovými zástupci těch skutečných činitelů. Efekt věku patrně není nutno podrobně rozebírat – jistě si každý dokáže představit, jak se v důsledku působení heterogenních biologických mechanismů (souhrnně nazývaných jako proces stárnutí) postupně proměňuje vliv tohoto faktoru na pravděpodobnost výskytu různorodých demografických událostí v populaci.

Jiná situace, alespoň co se týče očividnosti vlivu, však panuje v případě faktorů sdružených s určitou kohortou. Hledání přímých účinků, které by mohla zapříčinit příslušnost k dané kohortě, je sice odborníky zařazováno spíše do oblasti spekulací, přesto se však i na poli kohortního efektu podařilo dopátrat a prokázat několik zákonitostí. První z teorií nám říká, že nepříznivé události, které kohorty prožijí v mladém věku, se nutně následně projeví ve věku pozdějším (Elo, Preston, 1992). Přičemž ale zároveň předpokládá, že tyto předchozí události se v budoucnu mohou projevit hned dvojím způsobem. Ukažme si to na příkladu úmrtnosti. Dle jedné strany teorie jedinci, kterým se podaří přežít nepříznivé okolností (jimiž mohou být kupříkladu válka, hladomor, chudoba aj.), vyjdou z těchto situací oslabeni a v pozdější době tedy budou vykazovat vyšší úmrtnost. Existuje ovšem i druhý úhel pohledu na stejnou situaci – ony životu nepřátelské události napomohly z populace eliminovat slabší jedince a nechaly přežít pouze ty odolné, které tuto odolnost demonstrují i po zbytek života nízkou hladinou úmrtnosti (Wilmoth, 2006). Jako příhodný příklad z našeho prostředí, jenž měl takovýto pozorovatelný (ve výsledku pozitivní) efekt, by mohlo posloužit období první světové války, jež výrazněji

⁴⁴ „Módou“ však nemusí být myšlen pouze převažující způsob oblékání se – tento termín se vztahuje i na oblast vyznávaného životního stylu apod.

postihlo i civilní obyvatelstvo. Předchozí dvojice protichůdných, přesto však nikoli nutně se vylučujících, koncepcí se zpravidla nazývá jako efekt oslabení⁴⁵ a efekt selekce (Wilmoth, 2006).

Další z nemnoha teorií o kohortním vlivu, stojící rovněž za zmínku, je známé vysvětlení příčin baby boomu ve Spojených státech po druhé světové válce, přinesené v šedesátých letech minulého století Richardem Easterlinem⁴⁶. Podle jeho explanace jsou méně početné populační ročníky v momentě vstupu na pracovní trh značně zvýhodněny, což jim následně usnadňuje brzké zakládání rodin projevující se ve zvýšené plodnosti (Easterlin, 1962; Wilmoth, 2006).

Z předchozích řádků by se snadno mohlo zdát, že analýza pomocí APC modelů je poměrně nenáročná činnost, cosi značně přímočarého až jednoduchého. Skutečnost je však jiná. A to vše jen kvůli zákonitosti, která vyjádřena matematickou formou vypadá takto:

$$\textit{kohorta} + \textit{věk} = \textit{období}$$

Právě tato, na první pohled zcela neškodně vypadající formule, tvoří zásadní problém v oblasti APC modelování. Ač rovnice výše naznačuje opak, ve skutečnosti totiž není možné z výsledného modelu statisticky odvodit změny jednoho faktoru ze změn zbývajících dvou faktorů. Tato skutečnost by v českém prostředí mohla být nejspíše nazvána jako problém nerozpoznatelnosti⁴⁷. Podle názoru určité části odborníků (např. Goldstein, 1979 či Rodgers, 1982) dokonce ona prvotní, neoddělitelná provázanost mezi věkem, obdobím a kohortou degraduje APC analýzy pouze na jakéhokoli smyslu postrádající snažení. Nicméně jiné skupiny vědců (např. Clogg, 1982; Caselli, Capocaccia, 1989; Wilmoth, 1990) již naštěstí takto ultimativní stanovisko nezaujímají, což napomohlo navržení řady postupů, jak se s tímto, bez jakýchkoli pochyb vpravdě zapeklitým problémem, vypořádat. Co více, tito jedinci dokonce ubezpečují, že použitím APC modelů se lze dobrat zcela validních a užitečných výsledků (Wilmoth, 2006). Jelikož APC modely byly zvoleny nosnou metodou této práce, jistě nemusí být nijak zdůrazňováno, že i my se samozřejmě přikláníme k tomuto optimističtějšímu názoru. To znamená, že tato práce stojí také na domněnce, že právě věk, období a kohorta jsou důležitými faktory ovlivňující demografické procesy.

Nyní se konečně opět navrátíme k objektu této práce – tedy kolorektálnímu karcinomu, a modelové efekty věku, období a kohorty popíšeme ještě jednou. Tentokrát se ovšem pokusíme ony skutečné rizikové faktory, ovlivňující výskyt malignit, z těchto efektů oddělit, specifikovat a popsat. V závorkách je navíc uvedeno značení jednotlivých efektů, se kterými je možno se setkat kdekoli v následujícím textu.

- **Efekt věku** (v dalším textu značený jako α_a) – Je asi nejlépe představitelný. Zastupuje skupinu rizikových faktorů spojenou s určitým věkem jedince. Nejvíce se zde uplatňuje

⁴⁵ V originále označovaný jako *Process of debilitation* (Wilmoth, 2006).

⁴⁶ Richard A. Easterlin je profesorem ekonomie na University of Southern California, kromě toho se ovšem zabývá i demografií (Easterlin, 2011).

⁴⁷ Návrh vychází z překladu termínu používaného pro tuto záležitost v anglicky psané odborné literatuře – kde je nazýván *The identifiability problem* (Clayton, Schifflers, 1987ab; Carstensen, 2007) či případně *Identification problem* (Wilmoth, 2006).

biologický princip – starší osoby jsou v důsledku akumulace buněčných poškození (stárnutí) významně náchylnější k onemocnění karcinomem kolorekta než osoby mladší.

- **Efekt období** (β_p) – Nahrazuje vlivy relativně krátkodobě působící v určitém čase (tedy období) na všechny věkové skupiny a kohorty v populaci zároveň. Z obecného pohledu je jím myšlena zejména socioekonomická (a z toho vyplývající zdravotní) situace dané éry, ale za takovýto škodlivý vliv lze považovat například i vystavení radioaktivnímu záření (např. obyvatel Hirošimy po svržení jaderné bomby v roce 1945 či lidí z okolí Černobylské jaderné elektrárny po jejím výbuchu roku 1986).
- **Efekt kohorty** (γ_c) – Lze definovat jako jakousi společnou historii lidí náležících ke stejné kohortě (ať již narozených ve stejném roce či obecněji – ve stejném zkoumaném časovém intervalu). Je oproti efektu období spojen s dlouhodobě působícími vlivy – jako například úrovní lékařské péče (dostupnost léků, očkování aj.), používáním stavebních materiálů, které obsahují potenciálně karcinogenní látky (azbest, formaldehyd, radon aj.) či stylem životosprávy převládající u většiny populace (módnost kouření cigaret apod.) (Gelnarová, Neuvirtová, Svobodník, 2007).

Vzato čistě z principiálního hlediska, bychom se mohli zcela oprostít od konvencemi vymezených časových intervalů a následně na celou populaci nahlížet jako na členy jediné kohorty, zahrnující tak všechny žijící osoby. V takovém případě bychom s populačními údaji o takto definované „nadkohortě“ mohli zacházet jako by to byly v čase spojitě veličiny (což ve skutečnosti opravdu jsou). Bohužel, jen stěží si lze představit proveditelnost takovéto analýzy na úrovni početnějších populací. Z tohoto praktického důvodu se obvykle používají údaje agregované dle určitých časových úseků (nejčastěji jednoho roku). Data použitelná k analýze tak budou tvořena jednotlivými počty událostí, vždy jednoznačně přiřaditelných ke každému z hlavních souborů tvořící Lexisův diagram. V roli proměnných popisujících data daného diagramu poté bude vystupovat již uvedená trojice průměrného dosaženého věku, období a kohorty. Jak bylo ostatně zmíněno ve třetí kapitole, při přípravě vstupních datových souborů jsme samozřejmě limitováni dostupností podrobných populačních dat. O to více by však měl být případný proces tabelace vstupních dat (spočívající vlastně v agregaci údajů za časové období zvolené pro analýzu) prováděn s citem, neboť tento úkon je již z logiky věci vždy bezpodmínečně spojen s nevratnou ztrátou určité části původní informace (např. zaokrouhlením věku a období diagnózy) (Carstensen, 2007).

Na APC modely je možno rovněž nazírat, jako na nástroj určený k deskripci počtů pozorování zobrazených v Lexisově diagramu. Aplikací těchto modelů pak lze odpovídající míry rozložit na jednotlivé produkty efektů věku, období a kohorty. Jako základ pro naši popisnou analýzu nám poslouží tabelovaná data počtů událostí (úmrtí a nových onemocnění) a počtů obyvatel rozlišených dle věku a pohlaví. V tradičním přístupu k APC modelům jsou efekty věku, období a kohorty modelovány jako faktory, což znamená, že každé úrovni (tedy každému řádku) tabelovaných dat náleží jeden parametr (Carstensen, 2007). Abychom udrželi množství těchto parametrů na přijatelné úrovni a výsledné křivky efektů získali co nejvíce hladké (tedy vyvarovali se vlivu náhodných výkyvů ve vstupních datech), byla zdrojová data

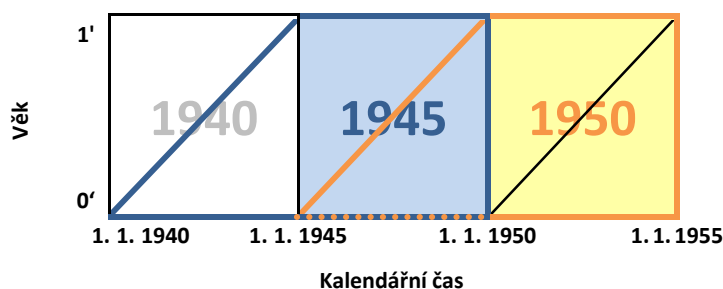
agregována do pětiletých období. Seskupovat jednotlivé roky věku však nebylo zapotřebí, protože vstupní data již pětileté věkové skupiny tvořila⁴⁸. Náš první krok tedy spočíval v transformaci původní datové struktury pět krát jedna do mnohem lépe zpracovatelné podoby pět krát pět. Tímto postupem se nám tak podařilo dosáhnout vhodného kompromisu mezi onou eliminací náhodných fluktuací v datech a modelováním údajů agregovaných do příliš dlouhých časových úseků. Modelování v pětiletých časových úsecích je i v ostatních studiích podobného zaměření (viz např. Blanks, Moss, McGahan, 2000) tím pravděpodobně nejpoužívanějším přístupem, a proto i my máme důvod pokládat tuto informační redukci za adekvátní.

6.2 Prvotní vizualizace pozorovaných měr smrtnosti a incidence

I v případě, že bychom se snad zrovna nepohybovali na poli APC modelů vycházejících z agregovaných dat, tak tím nejlepším způsobem, jak vyjádřit vzájemný vztah panující mezi věkem při úmrtí, rokem úmrtí a rokem narození (v případě měr incidence pak rokem, v němž došlo ke stanovení diagnózy) by stále zůstal Lexisův diagram. I struktura dat vstupujících do analýzy je ilustrována (viz Obr. 17) právě pomocí tohoto názorného prostředku.

Vzhledem k velmi sporadickému výskytu karcinomu kolorekta v nízkém věku bylo rozhodnuto analýzu zahájit až věkovou kategorií 35–39 let. Co se časových období týče, ve snaze o zachycení co nejaktuálnější situace byly údaje za jednotlivé roky postupně sčítány do pětiletých period od posledního dostupného období (tedy roku 2009) do minulosti. Tato agregace byla svým zásahem do minulosti samozřejmě determinována rozsahem zdrojových dat rozřaditelných do pětiletých skupin. A tak, byť jsou k dispozici i zdrojová data za jednotlivé roky 1977–1979, analýza zahrnuje údaje až za období let 1980–2009. Rozdělených do jedenácti věkových kategorií (A), šesti pětiletých období (P) a šestnácti kohort (C). Vývoj smrtnosti a incidence dle pohlaví byl analyzován odděleně.

Obr. 16 – Znárodnění sdílení osob v sousedících syntetických kohortách



Poznámka: Přerušovaná modro-oranžová linka představuje osoby v přesném věku 0, náležející k oběma syntetickým kohortám (tedy 1945 i 1950) zároveň.

Zdroj: nákres autora

⁴⁸ Struktura vstupních datových souborů tvořících základ pro následné analýzy je podrobně popsána na konci třetí kapitoly (viz s. 19). Zde jen připomeňme, že se týkají období let 1980–2009 a jsou diferencována dle pohlaví a pětiletých věkových skupin.

Obr. 17 – Lexisův diagram – struktura dat vstupujících do analýzy

Věk	85+	87,5	1895	1900	1905	1910	1915	1920
	84	82,5	1900	1905	1910	1915	1920	1925
	80							
	79	77,5	1905	1910	1915	1920	1925	1930
	75							
	74	72,5	1910	1915	1920	1925	1930	1935
	70							
	69	67,5	1915	1920	1925	1930	1935	1940
	65							
	64	62,5	1920	1925	1930	1935	1940	1945
	60							
	59	57,5	1925	1930	1935	1940	1945	1950
	55							
	54	52,5	1930	1935	1940	1945	1950	1955
	50							
	49	47,5	1935	1940	1945	1950	1955	1960
	45							
	44	42,5	1940	1945	1950	1955	1960	1965
	40							
	39	37,5	1945	1950	1955	1960	1965	1970
	35							
		Průměr	1982,5	1987,5	1992,5	1997,5	2002,5	2007,5
		Konec int.	1984	1989	1994	1999	2004	2009
		Počátek int.	1980	1985	1990	1995	2000	2005
		Období						

Poznámka: Věková skupina 85+, byla pro umožnění další analýzy rovněž považována za pětiletou – za její střed je tak pokládán věk 87,5 roku.
 Uvnitř diagramu jsou zobrazeny syntetické kohorty.
 Syntetická kohorta 1945 je zvýrazněna.
 Sloupec (resp. řádek) průměr značí středy příslušných intervalů.

Zdroj: nákres autora

Sdělení, že diagonály Lexisova diagramu představují jednotlivé kohorty, samozřejmě není překvapivé, přesto stojí za to se těmito kohortami zabývat podrobněji. Vzhledem k použití dat tabelovaných do třetích hlavních souborů událostí totiž tato seskupení již nepředstavují kohorty reálné, ale pouze syntetické, to jest uměle vytvořené. Všechno to souvisí s oním jednoduchým

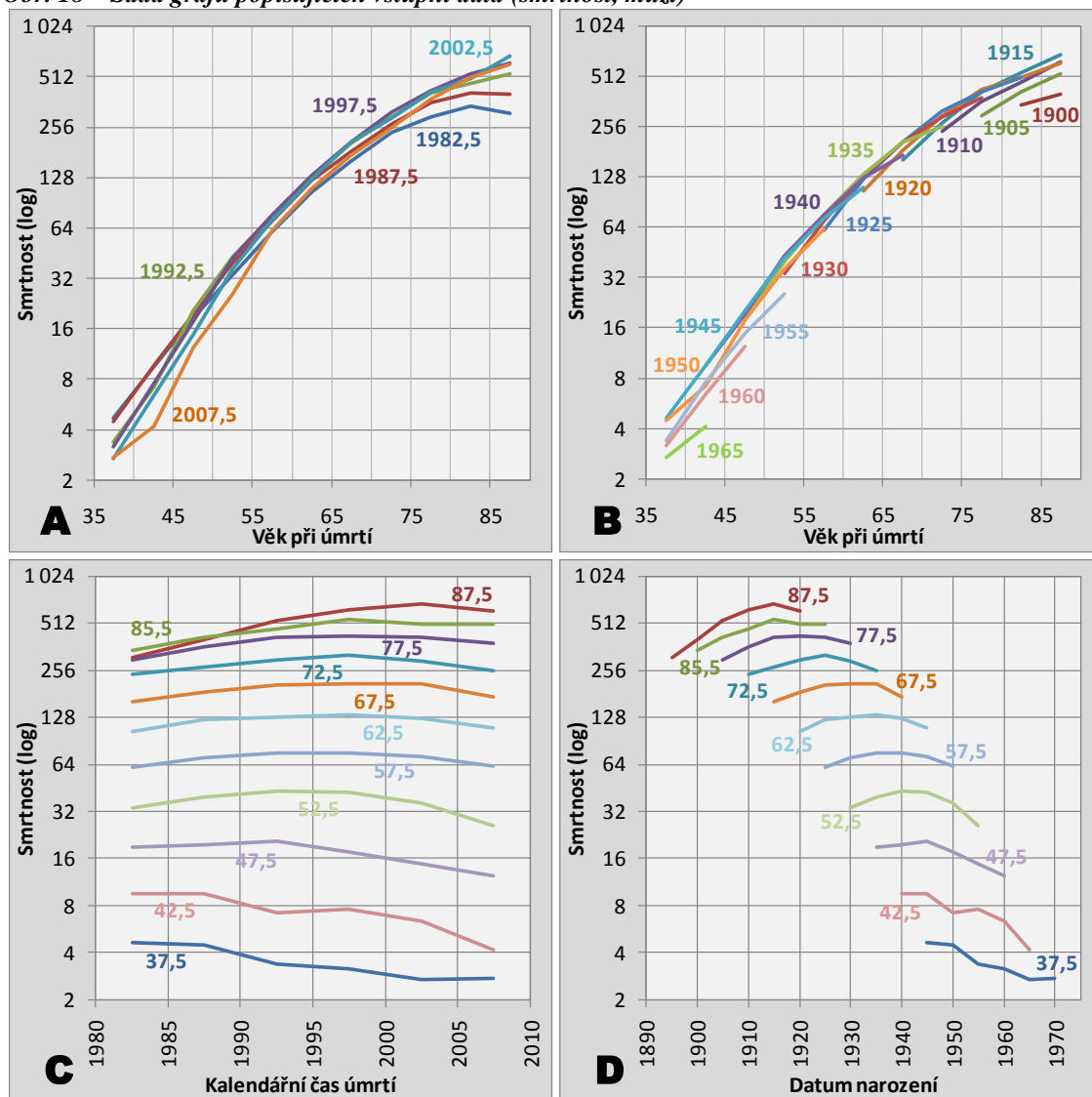
vzorečkem, jenž popisuje vztah mezi věkem, obdobím a kohortou, a z něho pramenícím problémem nerozpoznatelnosti. Kohortu bez obtíží vypočteme jako prostý rozdíl období a věku. Co však může být překvapivé (avšak nikoli nelogické), je fakt, že ač jsou věk i období tabelovány do pětiletých intervalů, výsledná kohorta zahrnuje osoby narozené v období desetiletém (Carstensen, Keiding, 2005). Čistě pro představu uveďme příklad vycházející z použitých dat – náhodně vybraná syntetická kohorta 1945, reprezentuje skupinu jedinců narozených v období 1.1.1940–31.12.1949. Ovšem sousedící kohorta 1950 zahrnuje narozené v období 1.1.1945–31.12.1954, je tedy evidentní, že každá osoba se tak vyskytuje hned ve dvou sousedících syntetických kohortách, což může být při interpretaci výsledků APC submodelů obsahujících kohortní efekt problematické (o něco názorněji viz Obr. 16).

Poté, co máme připravena vhodně tabelovaná data, nic nám nebrání přistoupit k poslednímu kroku, jenž předchází samotnému modelování – provedeme kontrolní znázornění pozorovaných měr pomocí čtveřice popisných grafů. Hned na tomto místě bude využita předcházející agregace dat, protože pokud mají mít následující grafy požadovanou informativní hodnotu, je nutno, aby zobrazované míry smrtnosti a incidence byly co nejvíce ustálené. Tyto čtyři grafy analogicky pro obě pohlaví a smrtnost (respektive incidenci) jsou základním instrumentem, díky němuž je možno se rozhodnout, zdali je vůbec vhodné daná data analyzovat právě pomocí APC modelů. Jestliže míry vyneseme do grafů v logaritmickém měřítku, měly by jejich křivky vykazovat pokud možno co nejvyšší rovnoběžnost (Carstensen, 2007). Tento požadavek souvisí s prvotním předpokladem v čase se neměnicího věkového profilu studovaných měr, který bude zmíněn ještě dále u popisu jednotlivých (sub)modelů APC přístupu (s. 60).

Následující popisné grafy (Obr. 18) tedy zobrazují specifické smrtnosti v jednotlivých obdobích a kohortách náležející k příslušným věkovým kategoriím a věkově specifické smrtnosti v závislosti na období diagnózy a datu narození (kohortě). Věkové kategorie i období jsou popsány hodnotami svých průměrů (právě ty ostatně vystupují jako popisné proměnné i v samotných modelech APC). Abychom byli schopni posoudit rovnoběžnost křivek, což je vlastně smyslem této čtveřice zobrazení, je svislá osa v logaritmickém měřítku. Graf v levém horním rohu (označený písmenem A) znázorňuje věkově specifické smrtnosti kategorizované dle různých období. Je na něm zřetelně poznat, jak se se zvyšujícím věkem zvyšuje i míra smrtnosti na toto onemocnění. Po pravé straně sousedící graf (B) vlastně tvoří tytéž body, jen je předchozí transversální pohled nahrazen pohledem longitudálním. Tentokrát totiž již nejsou spojeny hodnoty náležející k obdobím, ale příslušející každé z kohort. Poznamenáváme, že s výjimkou několika prostředních kohort jsou k dispozici údaje pouze za různě velkou část věkových skupin. K této záležitosti se ostatně ještě vrátíme později u popisu jednotlivých modelů. Levý dolní roh (C) představuje znázornění smrtností pro období, ve kterých došlo k úmrtí kategorizovaná dle věkových skupin. A konečně v pravém dolním rohu (D) se nalézají smrtnosti příslušející různým datům narození (syntetickým kohortám) opět kategorizovaných dle věkových skupin. Právě z důvodu snahy vyhovět požadavku maximálně paralelního průběhu křivek v jednotlivých grafech, bylo nakonec z analýzy vyřazeno nejmladších šest věkových kategorií (tedy věky 0–34 let). Případy kolorektálního karcinomu jsou totiž v těchto letech věku

jen velmi ojedinělé, což činí z výsledných počtů záležitosti zcela náhodné povahy. Jejich věkově specifické křivky tudíž vykazovaly významnou rozkolísanost velmi vzdálenou jakékoli souběžnosti.

Obr. 18 – Sada grafů popisujících vstupní data (smrtnost, muži)



Poznámka: Svislé osy (y) vyobrazeny v logaritmickém měřítku.

Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora

Vzhledem k zamýšlenému zaměření této kapitoly – jakožto pokud možno stručného seznámení s problematikou přístupu k analýze dat pomocí tzv. APC modelů, se grafická část tohoto oddílu, vycházející z výpočtů provedených na skutečných epidemiologických datech kolorektálního karcinomu v České republice z let 1980–2009 (podrobněji viz Kap. 3 na s. 19), bude vždy týkat pouze mužské smrtelnosti na toto onemocnění. Tyto vyobrazení nemají pro tuto práci jiné, než ilustrační účely. Na základě znalosti vstupních dat této práce chybějící výstupy dále probíraných (sub)modelů (tedy incidence mužů, smrtelnost a incidence žen) jsou přesto zařazeny v příloze na úplném konci této práce (Příloha 1–15 na s. 96–107).

6.3 Age-period model

Předtím, než se dostaneme k popisu „plného“ age-period-cohort (APC) modelu, postupně probereme i (sub)modely, které tvoří jakési jeho vývojové předstupně. V nikterak ojedinělých případech lze totiž vliv kohorty považovat za zcela nevýznamný a je tudíž zbytečné (ne-li přímo kontraproduktivní) modelovat data pomocí, na výpočet mnohem komplikovanějšího, modelu APC. Naopak, za takovéto situace je více než vhodné aplikovat „pouze“ model dvousložkový – age-period (AP), postrádající právě kohortní část. I podstata tohoto přístupu spočívá v tom, že samotný profil věkově specifických měr je v čase neměnný. Jediné, co tak v běhu jednotlivých období může podléhat změnám, je celková hladina, ve které se tento věkový profil nalézá. Právě díky tomuto prvotnímu předpokladu paralelního průběhu lze matematicky AP model formálně vyjádřit způsobem uvedeným níže, kde α a β jsou parametry modelu, $\ln[\lambda(a,p)]$ se rozumí přirozený logaritmus zkoumané věkově specifické míry značené jako λ (v případě této práce tedy smrtnosti (resp. incidence)) pro věkovou skupinu a , který byl naměřen v průběhu období p (Clayton, Schifflers, 1987a).

$$\ln[\lambda(a,p)] = \alpha_a + \beta_p$$

Místo toho, abychom museli uvažovat ve vcelku těžko představitelné skrumáži $A \times P$ přirozených logaritmů zkoumaných měr λ (kde ono A značí počet věkových skupin, zatímco P množství kalendářních období – period), lze data charakterizovat A parametry α_a , které popisují vztah mezi věkem a zkoumanou mírou λ (tedy smrtností, resp. incidencí) a P parametry β_p , které líčí vzájemnou relaci mezi jednotlivými obdobími. Onu spojitost vyjádřenou výše lze však z důvodu vyšší vypovídací hodnoty převést na následující formulaci. V té již zkoumané míry λ nevystupují ve formě svých přirozených logaritmů a lze je vysvětlit jako produkt A parametrů α_a , popisujících jejich závislost na věku a P parametrů β_p , ozřejmujících závislost na období pozorování – periodě (Clayton, Schifflers, 1987a). Výslednou míru λ pro danou věkovou skupinu a a období p lze tedy vyjádřit jako součin dvou hodnot parametrů pro příslušný věk a a periodu p .

$$\begin{aligned}\lambda(a,p) &= \alpha_a \times \beta_p \\ \alpha_a &= e^{\alpha_a}; \quad \beta_p = e^{\beta_p}\end{aligned}$$

Jak již bylo zmíněno, celkový počet parametrů tohoto modelu je roven součtu množství analyzovaných věkových skupin (A) a období (P). Nicméně tento model má o jeden parametr více, nežli jsme schopni vypočítat. Jednoduše řečeno – setkáváme se zde s problémem nerozpoznatelnosti v praxi. Řešení spočívá v tom, že jedno z období se zkrátka zvolí za referenční (bude značeno p_0). Hodnotu parametru v principu libovolně vybrané periody tedy zvolíme rovnu nule (tedy $\beta_{p_0} = 0$) a poté lze předchozí vyjádření pro referenční období formulovat následovně.

$$\ln[\lambda(a,p_0)] = \alpha_a + \beta_{p_0} = \alpha_a$$

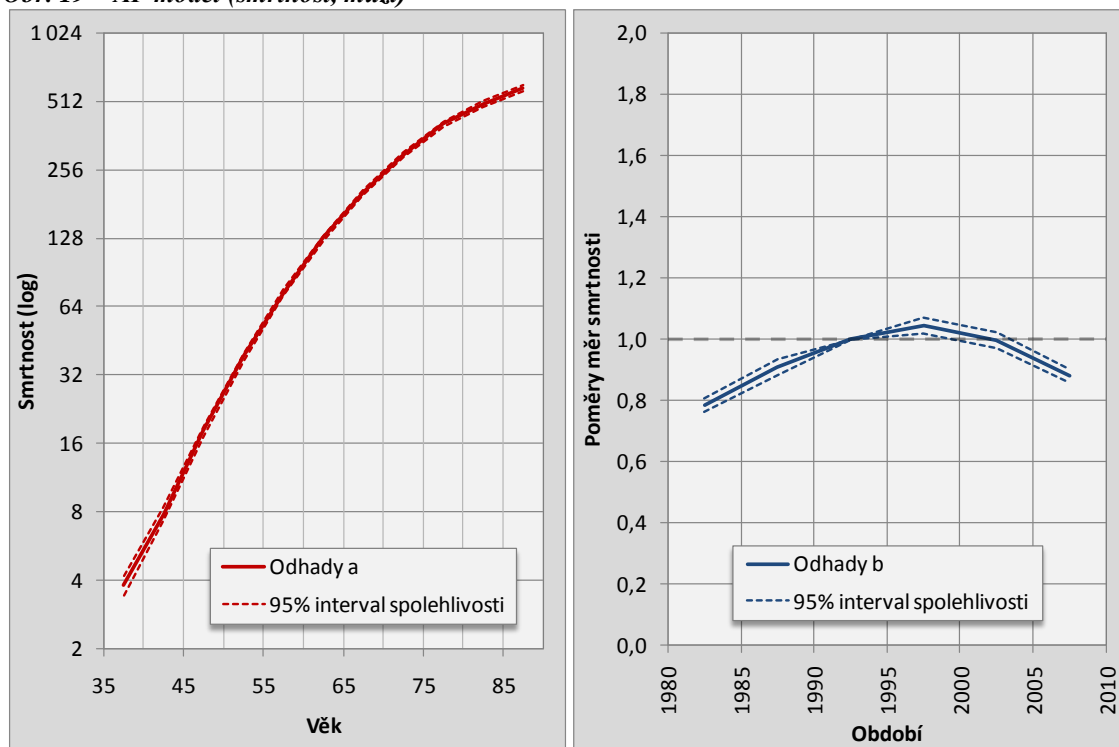
Po této úpravě jsou vlastně α_a přirozenými logaritmy věkově specifických měr λ pro referenční období p_0 . Jak lze vidět ze vzorce níže, pokud tedy chceme získat modelové hodnoty věkově specifických měr v referenčním období, postačí parametry α_a náležející jednotlivým věkovým skupinám jednoduše odlogaritmovat.

$$\begin{aligned}\lambda(a, p_0) &= e^{\alpha_a} \\ \lambda(a, p) &= e^{\alpha_a} \times e^{\beta_p} \\ \lambda(a, p) &= \alpha_a \times b_p\end{aligned}$$

Pro jinou než referenční periodu je však navíc nutno tyto α_a násobit b_p požadovaného období výše uvedeným způsobem. Tyto b_p vyjadřují poměr (proto se v literatuře označují jako tzv. rate-ratios (RR)) mezi mírami λ v období p a obdobím referenčním p_0 . Je třeba zdůraznit, že tato relace je totožná pro všechny věkové skupiny. Ostatně, i z následujícího vyjádření je zřejmé, že β_p jsou de facto přirozenými logaritmy odpovídajících poměrů měr λ mezi obdobími p a p_0 (Carstensen, Keiding, 2005).

$$\ln[RR] = \ln \left[\frac{\lambda(a, p)}{\lambda(a, p_0)} \right] = \alpha_a + \beta_p - (\alpha_a + \beta_{p_0}) = \beta_p$$

Obr. 19 – AP model (smrtnost, muži)



Poznámka: Osa vyjadřující smrtnost zobrazena v logaritmickém měřítku.
Referenční období tvoří roky 1990–1994.

Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

Grafickým výstupem tohoto přístupu k modelování, založeného na dekompozici efektu věku a období je tedy dvojice křivek (Obr. 19). První z nich (obrázek vlevo) znázorňuje modelované

věkově specifické míry v referenčním období p_0 (červeně), které bylo z důvodu porovnatelnosti zvoleno stejné jako v následující kapitole – tedy roky 1990–1994. Druhá křivka vpravo pak ukazuje poměry modelovaných měr v dalších obdobích vzhledem právě k této výchozí periodě (modře). Všechny hodnoty jsou do grafů vynášeny včetně příslušných intervalů spolehlivosti (na 95% hladině spolehlivosti). Pro zobrazení modelovaných věkově specifických měr jsme z důvodu jejich vysokého rozpětí zvolili logaritmické měřítko. Pro vypočtení poměrů měr pak škálu klasickou, lineární.

AP model by bylo možno interpretovat asi následovně. Výsledné věkově specifické míry jsou mírami transversálními, vztahujícími se ke zvolené referenční periodě p_0 . Jejich průběh tedy nelze vysvětlovat pomocí biologických procesů. Z demografického pohledu je však interpretovat lze, avšak pouze jako určitý stav, který bychom mohli očekávat v populaci v jistém okamžiku. Parametry související s obdobím potom popisují, jak se tato situace v běhu času proměňuje (Carstensen, Keiding, 2005).

6.4 Age-cohort model

Age-cohort model (AC) je pouze analogií předchozího modelu age-period. Liší se jen tím, že v něm tentokrát není zahrnut efekt období, protože jeho místo zaujal vliv kohortní. Nasazení tohoto submodelu tak připadá v úvahu v podmínkách, kdy případný vliv období považujeme za zcela podružný. Samozřejmě opět vychází z předpokladu neměnného proporcionálního vztahu mezi věkově specifickými mírami – tentokrát je ovšem tato neměnnost mezi jednotlivými kohortami. Oním členem $\ln[\lambda(a,c)]$ se opět rozumí přirozený logaritmus zkoumané věkově specifické míry λ pro osoby ve věkové skupině a , náležející kohortě c . Stejně jako předtím A parametrů α_a značí závislost mezi věkem a a zkoumanou mírou λ . Avšak v případě AC modelu původních P parametrů β_p nahrazuje C parametrů γ_c charakterizujících vzájemnou relaci nikoli mezi jednotlivými obdobími, ale právě kohortami.

$$\ln[\lambda(a,c)] = \alpha_a + \gamma_c$$

Mimo výše uvedeného aditivního znázornění lze opět i model AC vyjádřit v lépe představitelné multiplikativní formě, kde dané specifické míry λ již nevystupují v podobě svých přirozených logaritmů. Analogicky s výše popisovaným modelem AP parametry α_a vystihují efekt věku, zatímco parametry γ_c působení kohortního vlivu (Clayton, Schifflers, 1987a).

$$\lambda(a,c) = \alpha_a \times \gamma_c$$

Obligátní problém nerozpoznatelnosti je podobně jako u předchozího AP modelu snadno vyřešen volbou referenční kohorty a následnou fixací odpovídajícího kohortního parametru na nulové hodnotě ($\gamma_{c_0} = 0$).

$$\ln[\lambda(a,c_0)] = \alpha_a + \gamma_{c_0} = \alpha_a$$

Podobně, jako jsou parametry věku (α_a) stále logaritmy věkově specifických měr λ pro kohortu c_0 , tak kohortní parametry (γ_c) opět vyjadřují poměr mezi mírami λ kohorty c s mírami

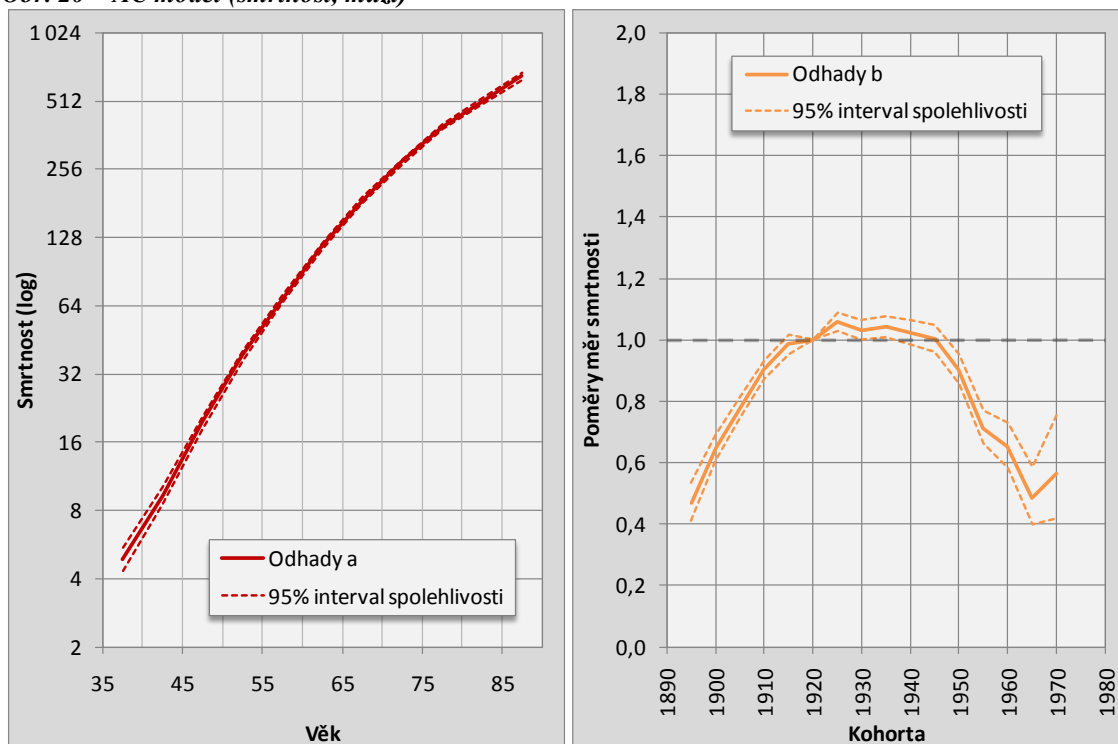
náležícími kohortě referenční (c_0). Tento poměr je znovu pro všechny věkové skupiny neměnný. Samotné věkově specifické míry λ lze tedy dopočítat způsobem analogickým s předchozím submodelem.

$$\lambda(a, c_0) = e^{\alpha_a}$$

$$\lambda(a, c) = e^{\alpha_a} \times e^{\gamma_c}$$

Zahrnutím kohortního vlivu do modelu však vyvstává jistý problém, či spíše slabá stránka tohoto přístupu, kterou zapříčiňuje nestejný počet pozorování v jednotlivých kohortách. Tuto situaci ostatně názorně ilustruje Lexisův diagram na straně 57 (Obr. 17). Zatímco pro syntetické kohorty 1920–1945 máme k dispozici šest pozorování. Pro osoby, které se v průměru narodily v letech 1895 či 1970, existuje pozorování jen jedno. Právě toto je tím pravým důvodem, proč u tohoto modelu v porovnání s modelem AP dochází k výraznému rozšiřování intervalů spolehlivosti od středu směrem k nejstarším a nejmladším kohortám. Odhady na těchto extrémech jsou zkrátka méně spolehlivé, protože jsou podloženy menším množstvím dat.

Obr. 20 – AC model (smrtnost, muži)



Poznámka: Osa vyjadřující smrtnost zobrazena v logaritmickém měřítku.
Referenční kohortu tvoří syntetická kohorta 1920.

Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

Produktem tohoto modelu jsou opět dvě křivky (Obr. 20) s obdobným významem jako v případě modelu AP. Vlevo se nacházejí namodelované věkově specifické míry v referenční kohortě c_0 (červeně), kterou tvoří syntetická kohorta 1920. Ta byla pro účely ilustrace vybrána tak, aby signifikance odhadů jednotlivých parametrů modelu AC byla co nejvyšší a zároveň aby patřila mezi kohorty, které jsou podloženy co největším počtem údajů (viz odstavec výše).

Vpravo se pak nalézají poměry modelovaných měr v dalších kohortách vzhledem právě k této výchozí kohortě (*oranžově*). Na první pohled je patrné výše zmíněné rozšiřování intervalů spolehlivosti směrem k nejmladším a nejstarším kohortám.

U tohoto modelu se uplatňuje přístup longitudální – na rozdíl od přístupu transverzálního u předchozího modelu AP. Lze tedy prohlásit, že zobrazený věkový profil analyzovaných měr je charakteristickým právě pro skupinu osob narozených (v průměru) v roce c_0 . Sousední poměry měr pak popisují, jak se tyto míry mezi jednotlivými kohortami různí. Porovnáváme zde tedy rozdílné skupiny osob, nikoli, jako v případě předcházejících parametrů období, v podstatě stále stejné jedince (minimálně za předpokladu velmi krátkého intervalu) leč v různých obdobích (Carstensen, Keiding, 2005).

6.5 Age-drift model

Age-drift model je svým přístupem k dezintegraci jednotlivých efektů mezi ostatními přístupy APC konceptu modelem poněkud atypickým. Nejen totiž, že vychází přímo z předešlých modelů age-period a age-cohort, ale původní parametry období (respektive kohorty) nahrazuje parametrem jediným, zachycujícím lineární trend změny analyzovaných věkově specifických měr λ (přesněji řečeno, jejich logaritmu).

Vyjděme tedy nejprve z modelu AP, a nahraďme parametry periody β_p , jejich lineárním trendem (čili učiňme toto: $\beta_p = \beta(p - p_0)$). To zapříčiní, že výsledný poměr měr λ zobrazený v logaritmické škále bude představovat přímka, jejíž směrnice bude rovna β .

$$\ln[\lambda(a, p)] = \alpha_a + \beta_p = \alpha_a + \beta(p - p_0)$$

Analogický postup lze samozřejmě uplatnit i v případě modelu AC. Kohortní parametry γ_c opět substituujeme lineárním trendem (tedy $\gamma_c = \gamma(c - c_0)$). Výsledným poměrem měr je znovu přímka, tentokrát však se směrnici γ . Jak bude nicméně v dalších odstavcích dokázáno, obě směrnice, β i γ , jsou zcela identické.

$$\ln[\lambda(a, c)] = \tilde{\alpha}_a + \gamma_c = \tilde{\alpha}_a + \gamma(c - c_0)$$

Pokud bychom totiž počítačové výstupy obou těchto modelů porovnali mezi sebou, zjistili bychom jednu velmi zajímavou věc – z pohledu hodnot residuí i dalších ukazatelů toho, jak daný model odpovídá studovaným datům (jako např. AIC⁴⁹), se jedná o modely zcela identické. Že tomu tak opravdu je, nasvědčuje i naprostá totožnost modelovaných věkově specifických měr. Ve světle těchto informací není shodnost obou směrnic (β i γ) nijak překvapivým zjištěním. Nyní však ještě zbývá tuto identičnost dokázat i matematicky, k čemuž nám dopomůže známá podmínka $p = a + c$ (a tudíž bezpodmínečně platí i $p_0 = a_0 + c_0$).

$$\alpha_a + \beta(p - p_0) = \alpha_a + \beta[a + c - (a_0 + c_0)] = \alpha_a + \beta(a - a_0) + \beta(c - c_0)$$

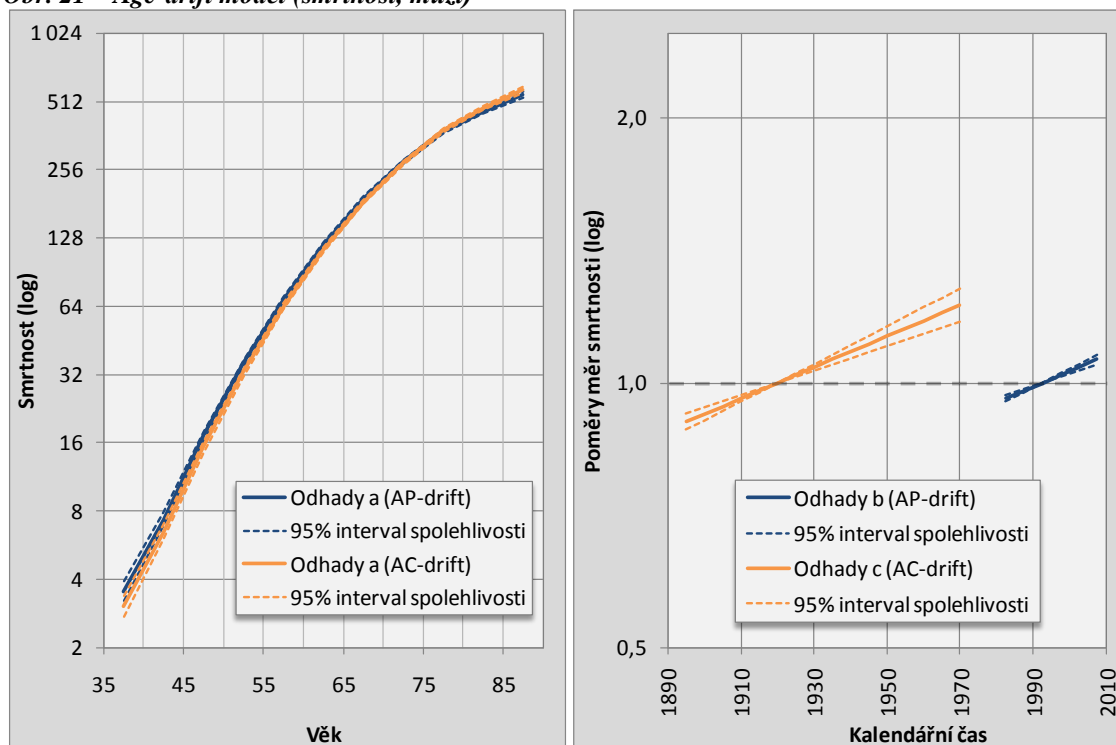
⁴⁹ AIC je v literatuře běžně používanou zkratkou anglického označení *Akaike information criterion* (Agresti, 2007).

Z předchozího vyjádření sice doopravdy vyplývá, že ve skutečnosti lze rozlišit jen jeden age-drift model a mohlo by se tudíž zdát, že nemá jakýkoliv smysl diferencovat age-period drift model od age-cohort drift modelu. Bohužel, zase až tak jednoznačné to není. Oba modely se totiž liší svým průběhem věkově specifických měr (Clayton, Schiffers, 1987a). To je ostatně patrné na následujícím znázornění výstupů z obou age-drift submodelů (Obr. 21). Zatímco průběh (směrnice přímky) parametrů založených na období (*modře*) a kohortě (*oranžově*) je totožný (obrázek vpravo), modelované věkově specifické míry v referenčním období (*modře*) a kohortě (*oranžově*) se liší (obrázek vlevo). Pro transformaci age-period drift modelu do modelu age-cohort drift pouze stačí provést následující nahrazení věkového efektu (Carstensen, Keiding, 2005).

$$\tilde{\alpha}_a = \alpha_a + \beta(a - a_0)$$

Princip tohoto modelu můžeme interpretovat tak, že onen věkový profil v čase (ať již kalendářním či z pohledu kohort) exponenciálně mění svoji hladinu konstantní rychlostí e^β (resp. e^γ) ročně pro všechny věkové kategorie. Tato exponenciálně probíhající změna je ostatně důvodem, proč bylo pro svislou osu grafického znázornění poměru měr (Obr. 21, vpravo) zvoleno logaritmické měřítko – lépe je tak vidět, že ony poměry měr jsou vlastně přímky se směrnici β (resp. γ), protínající horizontální osu, vyjadřující kalendářní čas, ve středu příslušné referenční kategorie.

Obr. 21 – Age-drift model (smrtlost, muži)



Poznámka: Osy zobrazeny v logaritmickém měřítku.

Referenční období tvoří roky 1990–1994, referenční kohortu pak syntetická kohorta 1920.

Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

Pro lepší pochopení možné aplikace age-drift modelu (či vlastně modelů) v praxi uvedme příklad vycházející ze skutečných dat úmrtnosti na kolorektální karcinom v České republice v letech 1980–2009. Odhady specifických měr λ vycházející z age-period-drift formulace jsou transverzálními mírami pro zvolené referenční období 1990–1994 (opětovně z důvodů případné porovnatelnosti stejné jako v následující kapitole). Pokud jako u ukázkového příkladu zůstaneme u měr smrtnosti mužů, lze na základě age-drift modelu předpokládat, že se tyto míry každoročně zvýší o e^β (v našem reálném příkladě tedy o $e^{0,004065}$). Což v pětiletém pohledu dosahuje 2 % ($e^{(0,004065 \times 5)} = 1,02$). Oproti tomu analogické odhady age-cohort-drift modelu představují longitudální míry pro vybranou referenční syntetickou kohortu 1920 (totožnou s předchozím submodelem AC a to ze stejného důvodu jako u referenčního období výše, kterým je zaručení porovnatelnosti výsledků napříč prací). Zůstaneme-li u analyzované smrtnosti mužů, pak parametr driftu predikuje zvýšení těchto měr mezi každou následující generací o e^γ , které svoji číselnou hodnotou vyjadřuje totéž jako u předchozího submodelu age-period-drift (opět o ono $e^{0,004065}$ – rozdíl mezi pětiletými kohortami tedy činí 2 %). Nutno poznamenat, že oba výklady jsou stejně korektní. To však nic nemění na tom, že právě díky nahrazení efektů období a kohorty konstantní roční změnou, je nesmyslné tento efekt zpětně přisuzovat jednotlivým faktorům spojených s danými periodami či kohortami (Carstensen, Keiding, 2005). Uvedený reálný příklad ostatně v grafické podobě demonstuje i vyobrazení výše (Obr. 21).

6.6 Age-period-cohort model

Konečně se nám tedy podařilo dospět až k finálnímu, již úplnému age-period-cohort (APC) modelu. Předchozí postupné seznamování s jeho jednotlivými submodely však rozhodně mělo své opodstatnění. I při popisování tohoto modelu totiž budeme vycházet právě z těchto dosud osvětlených modelů.

Jak již bylo uvedeno, AP model má celkem $1 + (A - 1) + (P - 1)$ parametrů. Avšak jestliže se pokusíme přejít k modelu APC, tedy přesněji „zdokonalit“ předešlý model AP přidáním chybějícího kohortního efektu, zjistíme, že oproti očekáváním získáme pouze $C - 2$ nových parametrů a nikoli $C - 1$. V případě, že vyjdeme z age-cohort modelu a přidáme efekt období, bude situace samozřejmě zcela analogická – pokaždé získáme o jeden parametr méně, nežli by bylo možno očekávat od třífaktorového modelu. Tento paradox je opět zapříčiněn již zmiňovaným problémem nerozpoznatelnosti, který vytváří těsná závislost všech tří faktorů daná vztahem $a = p - c$. Nebo ještě konkrétněji zmíněným driftem, fakticky představujícím průnik mezi submodely AP a age-cohort.

Formálně bychom předešlé mohli znázornit následovně. Vycházejme z té nejjednodušší formulace APC modelu, tvořené jen parametry věku, období a kohorty, popsány již během vysvětlování předchozích submodelů patřících k APC přístupu.

$$\ln[\lambda(a, p)] = \alpha_a + \beta_p + \gamma_c$$

Onu potíží, že nový faktor s určitým počtem (jejich množství označme například jako X) stupňů tabelace nepřidá do modelu stejný počet parametrů, ale pouze $X - 1$, lze vyřešit pomocí sady konstant, které lze přidat do APC modelu. Pokud totiž ke každému z parametrů přičteme konstanty jakékoli hodnoty μ_a , μ_p a μ_c a zároveň dodržíme nutnou podmínku pravíci, že součet těchto hodnot musí být nulový (tedy $\mu_a + \mu_p + \mu_c = 0$ a z toho vyplývající $\mu_a = -\mu_p - \mu_c$), je nepochybné, že výsledek rovnice tím nijak nezměníme.

$$\ln[\lambda(a, p)] = (\alpha_a + \mu_a) + (\beta_p + \mu_p) + (\gamma_c + \mu_c)$$

Samotné přidání trojice konstant však nestačí, aby bylo možno dobrat se prostřednictvím APC modelu k jakýmkoli výsledkům, ještě se budeme muset pozastavit u dříve uvedeného vztahu $a = p - c$ (což znamená, že $a - p + c = 0$). Rovněž jej totiž lze vynásobit libovolnou konstantou δ abychom získali tvar $\delta \times (a - p + c) = 0$. Sloučením obou předchozích kroků do prvotního vyjádření APC modelu pak získáme jeho novou formulaci (nalézající se níže), jejíž hlavní přednost (a vlastně i důvod, proč byly prováděny předešlé úpravy) spočívá v tom, že jakákoli hodnota μ_p , μ_c či δ povede ke stále stejnému modelu (a tudíž i totožnému souboru predikovaných měr). Dále popsaný proces parametrizace, kterým je vlastně myšlen samotný odhad parametrů APC modelu, při kterém volíme vybrané efekty období a periody rovny nule, takto vlastně koresponduje s libovolnou volbou trojice parametrů μ_a , μ_p a μ_c (Carstensen, Keiding, 2005). V případě APC modelu tedy princip jakékoli parametrizace vždy spočívá ve fixaci dvou úrovní (μ_p , μ_c) a směrnice (δ) (Carstensen, 2007).

$$\ln[\lambda(a, p)] = [\alpha_a + (\delta \times a) - \mu_p - \mu_c] + [\beta_p - (\delta \times p) + \mu_p] + [\gamma_c + (\delta \times c) + \mu_c]$$

Ani předchozí vyjádření však stále není kompletní, následující pozornost je zapotřebí věnovat právě výběru vhodné parametrizační metody, což je technika odhadu hodnot parametrů. Cílem této volby by mělo pokaždé být, aby výsledné modelové odhady všech tří funkcí efektů věku, období i kohorty bylo možné smysluplně interpretovat. Volba určité parametrizační metody je ve své podstatě věcí naší libovůle – asi nejlépe ji lze přirovnat k výběru jedné z několika nabízejících se cest, jejímž prostřednictvím se dojde až ke konečné deskripci zdrojových dat. Ve většině studií založených na APC modelech se jednoduše postupuje způsobem, že se přirozené logaritmy efektů prostředního období a obou krajních kohort prohlásí za nulové (Carstensen, Keiding, 2005). Zevrubná charakteristika dalších eventuálně aplikovatelných parametrizačních přístupů by vydala minimálně na samostatnou kapitolu. Zařazení podobně specializované části by nebylo vzhledem k zaměření této práce již adekvátní. Přesto ve zkratce představíme následující trojici nejhojněji používaných parametrizačních postupů, pomocí nichž je možno se s problémem parametrizace vypořádat.

Nejjednodušší a zároveň i nejpoužívanější metoda spočívá v onom již zmíněném ukotvení pečlivě (nicméně v principu libovolně) vybraného páru parametru období (β_p) a jednoho kohortního parametru (γ_c) (či případně naopak). Nulová hodnota těchto zvolených efektů nám posléze umožní dopočítat kompletní sadu efektů zbývajících parametrů.

Holfordův residuální přístup (Holford, 1983), je další z nabízejících se příhodných možností jak se s parametrizací vypořádat. V případě tohoto postupu se nejprve sestaví model s libovolně

vybranou parametrizací efektů, načež se provedou regrese věkových odhadů na věku, odhadů období na období a kohortních odhadů na kohortách. Výsledná rezidua, přestože zcela nezávisí na původní parametrizaci, nám dostatečně názorně vyjádří odchylky jednotlivých efektů od linearity. Nicméně abychom byli schopni jednoznačně identifikovat všechny tři efekty, neobejdeme se bez stanovení si předpokladů o relativní důležitosti jednotlivých efektů na výsledné míry. Holford pokládá tuto cestu prostřednictvím tří residuálních sad za vhodný způsob k vylíčení individuálních odchylek, avšak v otázce interpretace časových trendů je lépe se vyvarovat jakýchkoli závěrů. Holfordův residuální přístup je vyjádřen formulací níže, kde členy označené \sim jsou residua a μ a δ regresní parametry. Residua věku, období i kohorty mají v průměru nulovou hodnotu (Carstensen, Keiding, 2005).

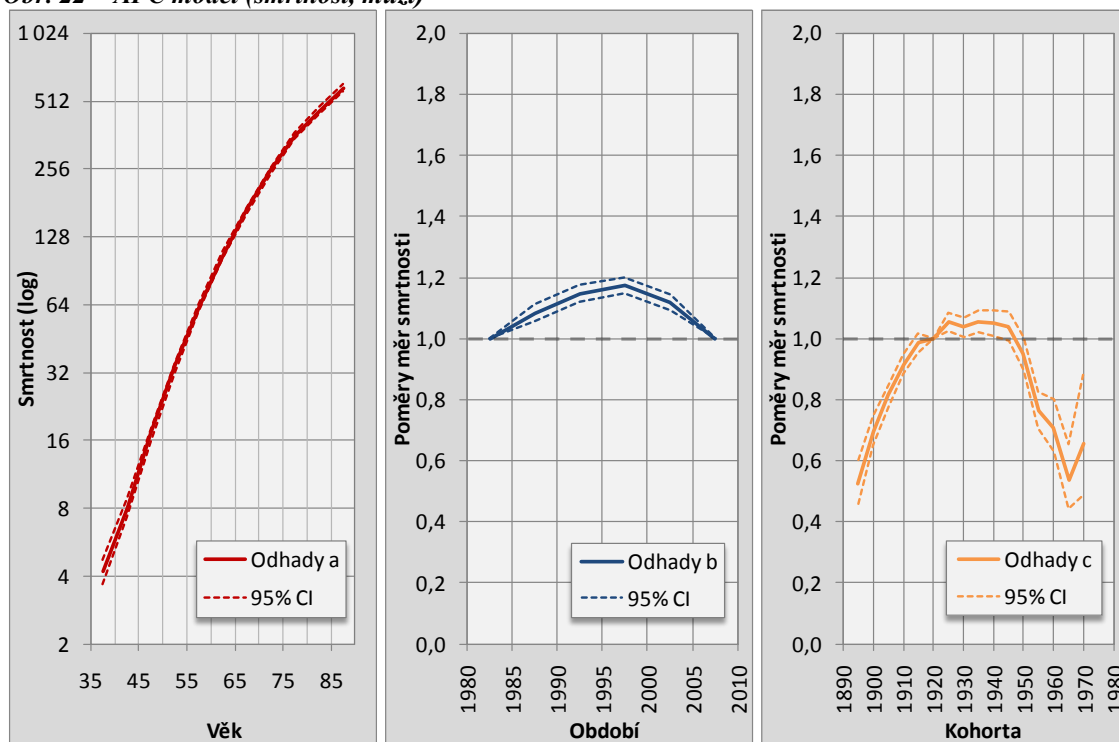
$$\lambda(a, p) = (\tilde{\alpha}_a + \hat{\mu}_a + \hat{\delta}_a a) + (\tilde{\beta}_p + \hat{\mu}_p + \hat{\delta}_p p) + (\tilde{\gamma}_c + \hat{\mu}_c + \hat{\delta}_c c)$$

Posledním ze zde nabídnutých postupů je tzv. sekvenční metoda. Její postup sestává z následujících kroků. Na základě vstupních dat nejprve sestavíme age-cohort model pro zvolenou referenční kohortu c_0 , abychom následně rezidua pocházející z tohoto age-cohort modelu použili jako vstup do dalšího modelu, ve kterém je budeme modelovat vzhledem k efektu období. Výsledné odhady obou modelů se doporučuje uvádět včetně odpovídajících konfidenčních intervalů. Stojí jistě za zmínku, že poslední dvojici parametrizačních postupů (Holfordův residuální přístup a sekvenční metodu) od sebe, bráno čistě na základě jejich výsledků, v podstatě nelze rozlišit (Carstensen, Keiding, 2005).

Pro výpočet ukázkového modelu APC byla použita ta nejjednodušší z výše uvedených metod parametrizace – poměry měr obou krajních období (tedy 1980–1984 a 2004–2009) byly ukotveny na nulové hodnotě a totéž bylo provedeno pro syntetickou kohortu 1920 (použitou již v předchozích submodelech age-cohort a age-drift). Výstup modelu APC znázorněný tentokrát trojicí grafů (Obr. 22) asi po předchozím seznámení s jednotlivými submodely APC přístupu není potřeba obšírně popisovat. Jejich interpretace je analogií s dosud řečeným o submodelech APC přístupu snad jen s drobným rozdílem příbytu jednoho efektu. Křivka nalevo (*červeně*) opět představuje na základě vstupních údajů modelované míry smrtnosti, tentokrát však pro zvolenou referenční dvojici krajních období a kohorty (to s ohledem na vybraný parametrizační postup). Křivka uprostřed (*modře*) znovu znázorňuje poměr měr smrtnosti v různých obdobích vzhledem k hodnotám těchto měr pro referenční období a kohortu (ona červená křivka). A konečně vyobrazení nacházející se zcela vpravo (*oranžově*) ukazuje vliv příslušnosti k jednotlivým kohortám na výslednou smrtnost. Opětovně prostřednictvím poměru měr k referenčním hodnotám, které jsou znázorněny červenou křivkou vlevo.

Jak bylo ostatně předem avizováno, poslání této kapitoly lze chápat především jako úvod do problematiky modelování pomocí APC přístupu. Uvedené výstupy jednotlivých (sub)modelů tedy slouží pouze jako metodická ukázka, která pro tuto práci nemá jiné, než ilustrační účely. Oproti tomu kapitola následující je svým zaměřením již veskrze praktická – s využitím zde probraného APC přístupu se pokusíme rozpoznat vliv Národního screeningového programu kolorektálního karcinomu České republiky na smrtnost a incidenci tohoto onemocnění.

Obr. 22 – APC model (smrtnost, muži)



Poznámka: Osa vyjadřující smrtnost zobrazena v logaritmickém měřítku.

95% CI je zkratkou pro 95% interval spolehlivosti.

Referenční období tvoří roky 1990–1994, referenční kohortu pak syntetická kohorta 1920.

Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

Kapitola 7

Vyhodnocení vlivu screeningu kolorektálního karcinomu

V předchozí kapitole bylo na příkladu měr smrtnosti a incidence kolorektálního karcinomu ukázáno, jak je lze pomocí aplikace APC modelů (či submodelů patřících do této rodiny) dezintegrovat na vliv jednotlivých časových faktorů (tedy věku, období a kohorty). Tento rozklad efektů by nám sám o sobě již svojí dopomocí k tomu rozeznat individuální příčiny onemocnění nepochybně prokázal velmi užitečnou službu. Přesto ani tímto přínosem by nebyly možnosti jeho uplatnění zdaleka vyčerpány.

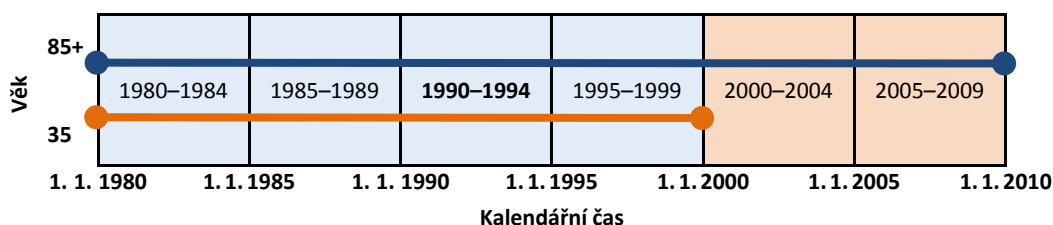
Už název této kapitoly naznačuje další oblast potenciálního využití těchto modelů. Cílem následujících stránek bude posouzení možností aplikace APC modelů právě pro účely projekce budoucích měr vycházejících z minulých pozorování. Princip bude spočívat v tom, že na základě dostupných epidemiologických údajů z období, jež předcházelo spuštění národního screeningového programu karcinomu kolorekta, budou predikovány hodnoty pro následující léta, v nichž ovšem již screening probíhal. V případě potvrzení vstupní hypotézy této práce lze předpokládat, že se (přinejmenším v případě smrtnosti) bude vytvořená projekce rozcházet s pozorovanými hodnotami. Přesněji řečeno, že se provedené odhady vycházející z předpokladu neexistence celoplošného screeningového programu budou nacházet znatelně nad těmito skutečnými pozorováními. Právě existenci takového rozdílu by tak bylo možno následně interpretovat jako důkaz prokazující úspěšnost takového screeningového programu. Vzhledem k tomu, že hodláme porovnávat odhadnuté hodnoty s hodnotami reálnými, budeme minulé trendy projektovat⁵⁰ do posledního roku, za který jsou nám známy skutečné údaje – tedy do roku 2009.

Samotné rozhodnutí použít pro predikci APC modely je ovšem nutno ještě upřesnit vybráním nejvhodnějšího z modelů této kategorie. V našem případě máme v úmyslu řídit se doporučeními autorského dua Clayton a Schiffers, kteří všeobecně před plným modelem APC upřednostňují použití redukováných modelů (tedy age-period nebo age-cohort). Nasazení komplexního modelu pak schvalují pouze v případě, že se ani s jedním z doporučované dvojice přístupů nedaří dosáhnout uspokojivých výsledků (Clayton, Schiffers, 1987a). Hodláme predikovat hodnoty pro řadu období, následujících po časovém úseku modelovanému na

⁵⁰ Odlišujeme od sebe termíny projekce a prognóza. Zatímco označení projekce představuje vývoj za předpokladu určitých (více méně libovolně zvolených – v našem případě neexistence screeningu) parametrů, prognóza je představou o tom nejpravděpodobnějším vývoji (omezenou pouze stupněm našeho poznání).

základě reálných dat. Aplikace AC modelu se tedy pro naše účely nejeví jako vhodná. Nejenže se nezajímáme o budoucí míry vztažitelné k individuálním kohortám, ale navíc lze pochybovat o kvalitách případné predikce vycházející z takového modelu. Budoucí vývoj, který bude vycházet ze zvoleného modelu, totiž budeme odhadovat pomocí extrapolace posledních modelovaných hodnot. Vzhledem k tomu, že v případě AC modelu jsou tyto okrajové kohorty podloženy relativně malým množstvím dat, jejich intervaly spolehlivosti jsou velmi široké (podrobněji viz předchozí kapitola, str. 58). Cokoli dále predikovat na základě těchto nepřiliš přesných odhadů tedy není příliš vhodné. Jako ty jediné ze skupiny APC modelů, které je možno k tomuto účelu použít, tak zbývají modely, zahrnující v sobě právě efekt období – tedy buď (sub)model AP či plný model APC. Budeme-li respektovat ono doporučení výše, jediným vhodným kandidátem na metodu naší predikce nám nakonec zůstává model AP.

Obr. 23 – Vizualizace agregování vstupních dat do vhodných pětiletých období



Poznámka: Modrá linka označuje proces agregace období zahrnutých do ukázkových modelů v šesté kapitole. Oranžová linka označuje proces agregace období zahrnutých do AP modelů použitých k samotné predikci v této kapitole.

Zdroj: nákres autora

Pro přípravu zmíněné predikce bude nutno nejprve vytvořit nový AP model vycházející výlučně z epidemiologických údajů za předscreeningové období. V této části již nelze vyjít z modelů prezentovaných v předchozí kapitole, jejich podklad totiž tvořila data i za období, v němž screeningový program již probíhal. Poslání předchozí části práce je tudíž nutno chápat nikoli jako přípravnou etapu pro tuto finální predikci, ale raději jako praktické obeznámení se s jednotlivými age-period-cohort (sub)modely na základě co nejdelších časových řad. Tyto modely by tedy mohly dobře posloužit například k prognózování vývoje smrtnosti a incidence kolorektálního karcinomu po roce 2009, nicméně úkol této práce je jiný – rozlišit účinek screeningového programu spuštěného v roce 2000. Stávající třídění dat do pětiletých skupin odpovídá potřebám co nejkompletněji pokrýt období předcházející screeningu (samozřejmě s přihlédnutím k rozsahu dostupných dat). Národní depistážní program byl v České republice spuštěn roku 2000⁵¹. Vstupní údaje byly tedy retrospektivně seskupeny do čtveřice pětiletých období – posledním rokem je rok 1999. Prvním rokem, ještě zahrnutým do modelu, je tedy rok 1980 (viz Obr. 23). Takto připravená data o smrtnosti a incidenci kolorektálního karcinomu za období 1980–1999 budou dále využita jako průměry sloužící k předpovědi smrtnosti a incidence tohoto onemocnění v letech 2000–2009. Minimální věkovou hranicí pro vstup do analýzy byl,

⁵¹ Přesně 1. července 2000, jak již bylo zmíněno kapitole pojednávající o screeningu. Vzhledem k tomu, že však nemáme k dispozici údaje za období kratší nežli jeden rok, budeme pro naše účely celý rok 2000 považovat za první ročník screeningu.

z totožných důvodů jako v případě předcházejících APC (sub)modelů (detailně viz s. 58), opět zvolen věk 35 let.

Pro účely následující analýzy tedy již máme vybrán nejvhodnější typ modelu i přichystána vstupní data. V tuto chvíli se tak můžeme začít zabývat sestavením samotného AP modelu. Nežli započneme se samotným modelováním, je však ještě nutno z připravené čtveřice pětiletých období zvolit jedno jako referenční tak, aby výsledná predikce byla pokud možno co nejkvalitnější. Jedním ze způsobů, jak lze účinně prověřit kvality určitého modelu, může být i prosté porovnání jeho odhadů s reálnými daty. Proto jsme nejprve jednotlivě pro každé z analyzovaných pohlaví a typů měr (smrtnosti a incidence) sestavili úplnou čtveřici modelů odpovídající potenciálním referenčním obdobím a spočítali věkově specifické odhady těchto měr (celkem jsme tedy získali šestnáct sad modelových odhadů). Jakost modelů vztahujících odhady k jednotlivým referenčním obdobím jsme poté mezi sebou porovnali právě na základě měřítka shody jejich věkově specifických odhadů v dané referenční periodě se skutečnými hodnotami pozorovanými v tomto období. A právě s tímto záměrem byla spočtena následující trojice jednoduchých ukazatelů přesnosti modelu, jejichž vzorce se nalézají níže.

$$MAPE = \frac{1}{n} \sum_{A=1}^n |p_A - t_A|; \quad MPE = \frac{1}{n} \sum_{A=1}^n (p_A - t_A); \quad MSPE = \frac{1}{n} \sum_{A=1}^n (p_A - t_A)^2$$

Tab. 4 – Ukazatele kvality AP modelů vycházejících z různých referenčních období

Modelovaná míra (pohlaví)	Ukazatel kvality modelu	Referenční období			
		1980–1984	1985–1989	1990–1994	1995–1999
Smrtnost (muži)	MAPE	14,19	9,38	4,11	13,89
	MPE	11,08	7,42	-1,83	-10,38
	MSPE	928,94	444,27	39,93	757,64
Smrtnost (ženy)	MAPE	9,58	6,81	4,49	9,83
	MPE	5,81	3,65	-1,33	-4,80
	MSPE	368,17	184,80	41,42	346,06
Incidence (muži)	MAPE	10,19	7,62	5,80	8,59
	MPE	6,58	5,34	-3,47	-5,28
	MSPE	277,38	186,69	70,04	155,37
Incidence (ženy)	MAPE	7,59	5,03	5,52	6,02
	MPE	4,16	2,90	-2,18	-2,82
	MSPE	181,37	114,09	71,95	128,74

Poznámka: Odhady pro dané referenční období jsou porovnány s reálnými hodnotami za stejné období.

MAPE (Mean absolute prediction error) = průměrná absolutní chyba odhadu

MPE (Mean prediction error) = průměrná chyba odhadu

MSPE (Mean squared prediction error) = průměrná čtvercová chyba odhadu

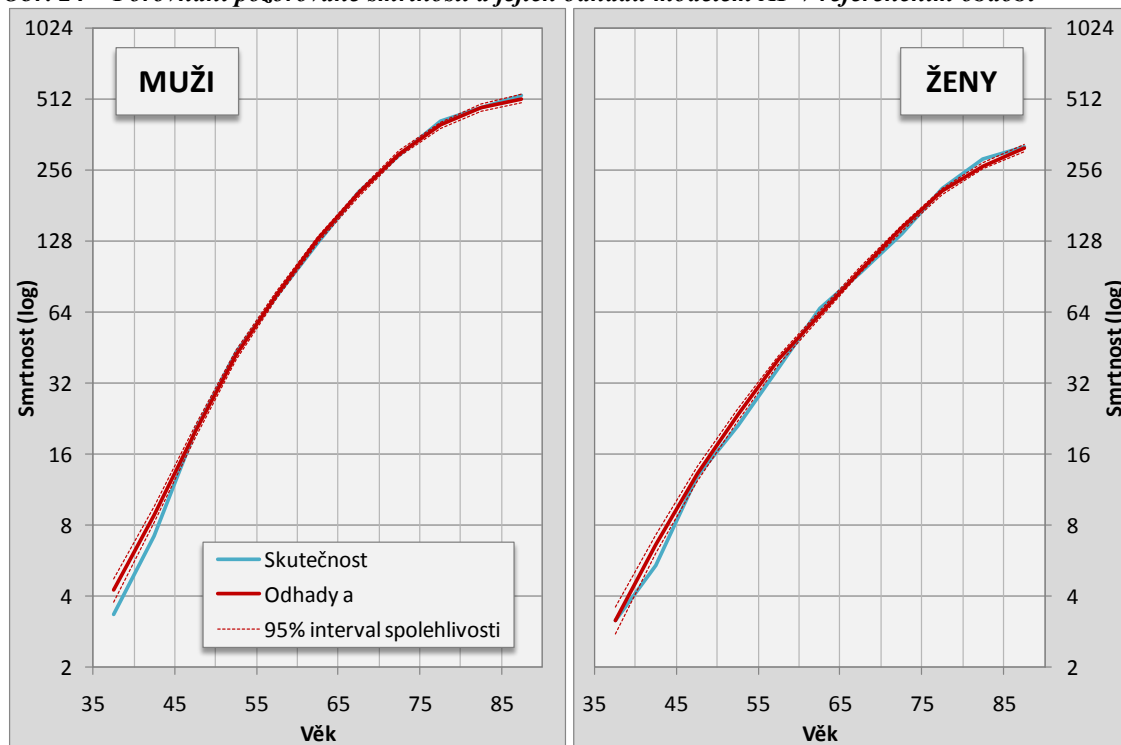
Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

Člen p_A značí hodnotu predikované míry pro věkovou skupinu A , zatímco člen t_A značí pozorovanou hodnotu analyzované míry v této věkové skupině. Pětiletých věkových skupin (A)

je v našem případě (kategorie 35–39 až 85 +) jedenáct (tudiž i $n = 11$). Prvním z ukazatelů, průměrná absolutní chyba (MAPE – zkratka pochází z anglického pojmenování) odhadu, je průměrem absolutních hodnot rozdílu odhadnutých měř a pozorovaných měř. Tento indikátor slouží k posouzení průměrných odchylek od reálných měř. Průměrná chyba odhadu (MPE) je pouhým průměrem rozdílu hodnot odhadnutých měř a pozorovaných měř. Na rozdíl od předchozího ukazatele vypovídá rovněž o směru, kterým model zkresluje (záporné hodnoty značí příliš nízký odhad). A poslední průměrná čtvercová chyba odhadu (MSPE), což není nic jiného, než průměr rozdílu hodnot odhadnutých měř a pozorovaných měř umocněný na druhou (tzv. průměr sumy čtverců). Je samozřejmě mnohem citlivější na případné odlehle hodnoty než průměrná chyba odhadu (Elkum, 2005).

Tabulka výše (Tab. 4), která zobrazuje vypočtené ukazatele kvality AP modelů založených na různých referenčních obdobích, naštěstí nedává žádný prostor pro vznik dilematu, jaké období za referenční určit. Ve všech případech se totiž jako nejlépe odpovídající skutečným datům ukázal AP model, jehož odhady byly modelovány vzhledem k předposlednímu z nabízejících se referenčních období, tedy periodě tvořené lety 1990–1994. Původní šestnáctku potenciálních modelů tedy můžeme bez větších pochyb zredukovat na mnohem lépe zpracovatelnou čtveřici (dvě pohlaví \times dvě studované míry), jejíž referenční období se shoduje a jsou jím právě roky 1990–1994. Grafické porovnání pozorované smrtelnosti a jejích odhadů modelem AP v referenčním období se nachází níže (Obr. 24 a 25).

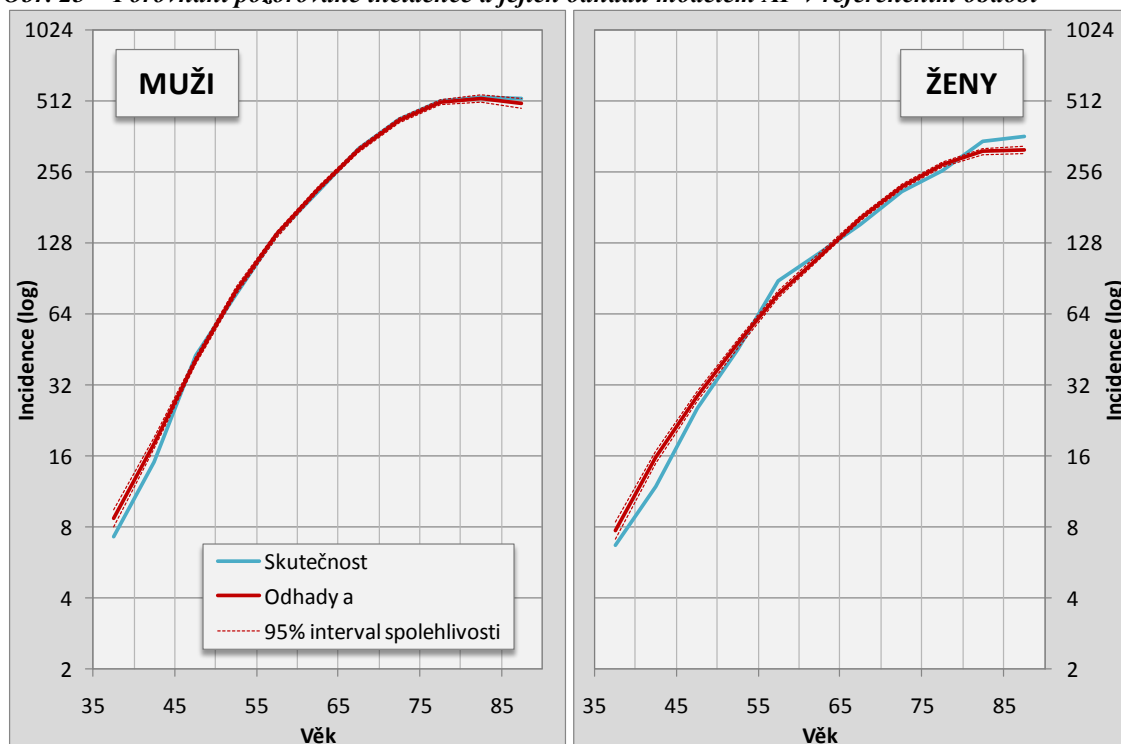
Obr. 24 – Porovnání pozorované smrtelnosti a jejích odhadů modelem AP v referenčním období



Poznámka: Osa y zobrazena v logaritmickém měřítku.
Referenční období tvoří roky 1990–1994.

Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

Obr. 25 – Porovnání pozorované incidence a jejích odhadů modelem AP v referenčním období



Poznámka: Osa y zobrazena v logaritmickém měřítku.
Referenční období tvoří roky 1990–1994.

Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

V rámci přípravy predikce smrtnosti a incidence je rovněž nevyhnutelné přijmout několik podmínek. Prvním předpokladem je, že nedojde ke změnám v působení faktorů, které ovlivňují výskyt karcinomu kolorekta, v důsledku čehož i věková struktura odpovídajících měr smrtnosti a incidence zůstane konstantní. Je tedy nutné splnit onu základní antecedenci APC modelování, kterou je právě neměnný věkový profil. Druhá podmínka souvisí spíše se zvolenou projekční metodou lineární extrapolace. Aby totiž bylo vůbec možno touto metodou odhad provést, je nezbytné předpokládat, že nastoupený trend zůstane beze změn. Nárůst (či naopak úbytek) měr smrtnosti a incidence tak bude mít stejnou rychlost, jako ve výchozím období, které bylo extrapolováno. Abychom pro účely naší predikce mohli aplikovat zvolený AP model, musíme tedy předpokládat, že i v odhadovaných budoucích obdobích (p^{pred}) lze věkově specifické míry smrtnosti či incidence (λ) predikovat pouze na základě původních odhadů daných měr v referenčním období (a_a). Tyto referenční hodnoty měr se následně vynásobí příslušnou hodnotou poměru měr (b_p^{pred}) odpovídající období, které se snažíme predikovat (podrobněji viz předcházející kapitola s. 60).

$$\ln[\lambda(a, p^{pred})] = \alpha_a + \beta_{p^{pred}}$$

$$\lambda(a, p^{pred}) = e^{\alpha_a} \times e^{\beta_{p^{pred}}}$$

$$\lambda(a, p^{pred}) = a_a \times b_{p^{pred}}$$

Dalším nevyhnutelným krokem je tudíž odhadnutí budoucího vývoje křivek poměrů měr za jednotlivá predikovaná období (b_p^{pred}). Tyto křivky budou znázorňovat odhadované poměry mezi analyzovanými mírami v období p^{pred} a referenčním obdobím 1990–1994. Možností, jak se kýženého odhadu dobrat je nepřeborná řada. V našem případě jsme se nechali inspirovat metodou sice poněkud jednoduchou, přesto však podávající akceptovatelné výsledky. Alespoň podle výsledků jiné studie, která řešila obdobný problém v případě vlivu screeningového programu na incidenci a smrtelnost rakoviny prsu. Pro odhad těchto měr, následujících po období předcházející screeningu, v ní byla použita prostá lineární extrapolace (Gelnarová, Neuvirtová, Svobodník, 2007). Hodnoty za následující periody jsme tedy též odhadli prostou lineární extrapolací posledních dvou známých hodnot poměrů měr (β_p).

Technický postup predikce smrtelnosti a incidence kolorektálního karcinomu lze popsat následujícími kroky. Připravená vstupní data jsme načetli do softwarového prostředí pro statistické výpočty jménem R⁵² (R Development Core Team, 2011) doplněného o knihovnu Epi, která je přímo určena pro epidemiologickou analýzu dat (podrobnější informace lze získat na webových stránkách <http://bendixcarstensen.com/Epi/>). Následně jsme pro jednotlivá pohlaví a typy měr postupně zkompilevali čtveřici modelů AP (Carstensen, 2011), jejichž společnou referenční periodou bylo vybrané období 1990–1994. Výstupy AP modelů obsahovaly mimo jiné pro naši další analýzu nepostradatelné odhady a směrodatné chyby parametrů faktorů věku a období (α_a a β_p). Pro potřeby závěrečných výpočtů a vyobrazení byly tyto odhady (a jejich směrodatné chyby) převedeny na exponenciální tvar.

$$\alpha_a = e^{\alpha_a}; \quad b_p = e^{\beta_p}$$

Dalším krokem již byla samotná extrapolace posledních dvou hodnot poměrů měr (β_p). Pomocí dvojice funkcí *Intercept* a *Slope*, nacházející se v programu Microsoft Excel, jsme na základě tohoto posledního páru hodnot spočetli průsečík s osou y (r) a směrnici (s) regresní přímky. Po vypočtení těchto parametrů lze již dopočítat odhadovaný poměr měr (β_p^{pred}) v jakémkoli období p , následujícím po polovině roku 1992⁵³, jednoduchým způsobem spočívajícím v prostém dosazení do klasického vzorce rovnice lineární regrese (viz níže). Tento postup jsme samozřejmě museli zopakovat celkem čtyřikrát, abychom získali predikce poměrů měr pro smrtelnosti a incidence specifikované dle pohlaví. Tyto odhady (β_p^{pred}) byly rovněž převedeny na exponenciální tvar (b_p^{pred}).

$$\beta_p^{pred.} = r + (p \times s) \quad (p \geq 1992,5)$$

$$b_p^{pred.} = e^{\beta_p^{pred.}}$$

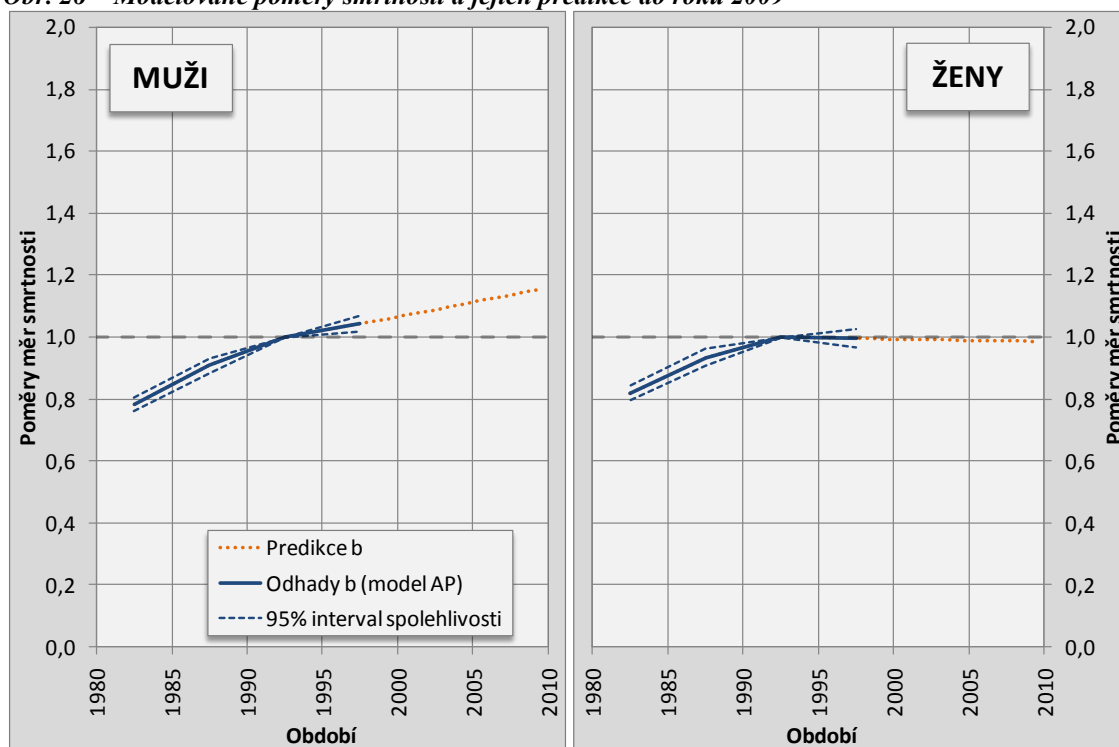
Výsledné poměry měr smrtelnosti a incidence kolorektálního karcinomu za jednotlivá pohlaví vztahované k referenčnímu období let 1990–1994 (jak modelované AP přístupem (b_p), tak i námi dále predikované lineární extrapolací (b_p^{pred})) jsou nejen z důvodu ilustrace vývoje jednotlivých

⁵² Pro odhady parametrů modelu AP byl použit program R ve verzi 2.13.0 doplněný o knihovnu Epi ve verzi 1.1.22.

⁵³ Polovina roku 1992 je totiž posledním bodem na křivce poměrů měr, ve kterém dochází k jejímu zlomu. Časový okamžik 1992,5 je tudíž počátkem posledního modelovaného období, jehož trend jsme extrapolovali až do roku 2009.

měr, ale i principu našeho předcházejícího postupu znázorněny příslušnou sadou grafických výstupů (Obr. 26 a 27). Šedá přerušovaná linka představuje hladinu odpovídající referenčnímu období let 1990–1994 (tedy 1), modrá linka modelové odhady poměru měr, oranžová tečkovaná linka pak výsledek extrapolace poslední dvojice bodových odhadů (spadajících do středů posledních dvou pětiletých období použitých k modelování – tedy časových okamžiků 1992,5 a 1997,5). Vzhledem k tomu, že byly extrapolovány hodnoty poměrů měr (β_p) náležející aditivnímu vyjádření modelu AP a teprve poté byly výsledné poměry (β_p^{pred}) převedeny na exponenciální tvar (b_p^{pred}) patřící multiplikativní formulaci AP modelu, pomocí které budou počítány odhadované smrtnosti a incidence (podrobněji viz s. 60), neprobíhá predikovaný vývoj těchto poměrů lineárně. V obdobích, jejichž hodnota poměru měr je nižší než jedna, jsou podle modelu odhady věkově specifických měr smrtnosti (či incidence) nižší nežli v referenčním období a naopak.

Obr. 26 – Modelované poměry smrtnosti a jejich predikce do roku 2009



Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

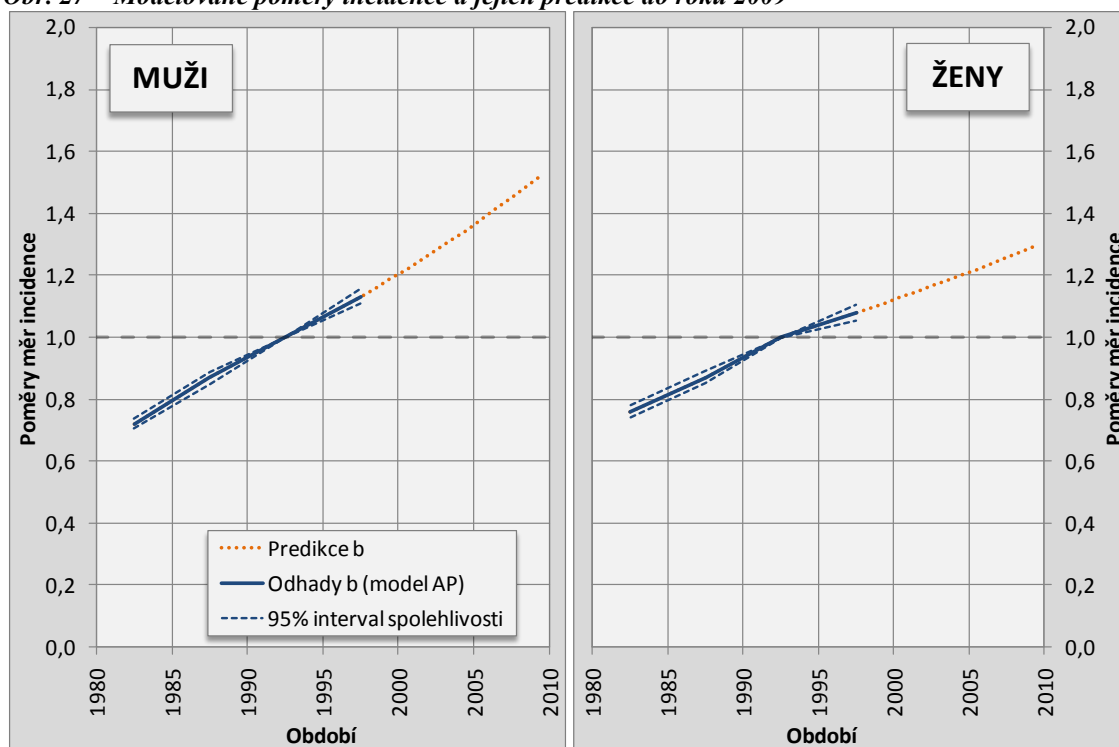
Pro lepší představu o přesnosti modelu jsme se v grafech u modelovaných odhadů rovněž rozhodli zobrazit 95% intervaly spolehlivosti (95% *CI*), které jsme ze standardních chyb jednotlivých odhadů dopočítali dle níže uvedeného vzorce. Pro zjištění horních mezí přičítáme k odhadu parametru β_p jeho standardní chybu vynásobenou kvantilem standardizovaného normálního rozdělení – pro zvolenou hladinu významnosti 0,05 jeho hodnota činí 1,96. Pro nalezení mezí dolních pak od odhadu parametru β_p tento součin odečítáme (Agresti, 2007). Takto vypočítané konfidenční meze (95% *CI* (β_p)) se vztahují k aditivnímu vyjádření AP modelu, my však v naší analýze počítáme s formou multiplikativní, pro další využití je tedy

nutno hodnoty intervalů nejprve převést na exponenciální tvar. Právě tyto meze (95% CI (b_p)) jsou v grafech (Obr. 26 a 27) znázorněny tenkou přerušovanou čarou modré barvy.

$$95\% \text{ CI } (\beta_p) = \beta_p \pm 1,96 \times \text{standardní chyba } \beta_p$$

$$95\% \text{ CI } (b_p) = e^{[95\% \text{ CI } (\beta_p)]}$$

Obr. 27 – Modelované poměry incidence a jejich predikce do roku 2009



Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

Nalézat se na počátku roku 2000 a neznat tudíž skutečný budoucí vývoj, čistě na základě těchto projekcí by bylo možné se domnívat, že u obou pohlaví dojde k prudkému nárůstu incidence kolorektálního karcinomu (od začátku predikce do roku 2009 u žen o přibližně 16 %, u mužů dokonce o více než 26 %). To v otázce měř smrtnosti model nabízí mnohem příznivější vyhlídky. Pro ženy předpovídá nepatrný pokles smrtnosti na tento typ malignity (o cca 0,8 % za predikovaných deset let). V případě mužů by byl očekáván nárůst jejich úmrtnosti na karcinom kolorekta. Nicméně v porovnání s rychle rostoucí incidencí již výrazně pomalejší (mírně přesahující 8 % za celé odhadované údobí). Na tomto místě je vhodné poznamenat, že zde popisované odhady jsou sice z pohledu použitého modelu těmi nejpravděpodobnějšími, ovšem to ještě zdaleka neznamená, že je musíme přijímat jakkoli dogmaticky. V principu je každý odhad nutně zatížen větší či menší chybou a tak ani v případě, že by ke spuštění Národního screeningového programu kolorektálního karcinomu, jehož vliv se v této práci snažíme prokázat, vůbec nedošlo, nebylo by možné předpokládat absolutní přesnost těchto odhadů (například zmíněný pokles ženské smrtnosti o 0,8 % – zrovna tak, i když s nepatrně menší pravděpodobností, by v predikovaném období mohla i stagnovat). Sady grafů, znázorňujících

modelované a z nich odhadované poměry měr mezi jednotlivými obdobími se nacházejí výše (Obr. 26 a 27).

V momentě, kdy máme k dispozici vypočítané odhady poměrů měr smrtnosti a incidence (b_p^{pred}), můžeme se pustit do samotné predikce hodnot těchto ukazatelů v letech již probíhajícího screeningu. Díky předchozí kapitole popisující jednotlivé APC (sub)modely je zřejmé, že následovný výpočet věkově specifických měr smrtnosti a incidence není při znalosti potřebných odhadů měr ničím složitým. Vlastně jen stačí dosadit dvojici hodnot v této době již odhadnutých parametrů do rovnice AP modelu (viz níže) a vynásobit je tak mezi sebou. Lze uvést konkrétní příklad – pokud je cílem zjistit, jak bude dle použitého AP modelu vypadat věkový profil určité zkoumané míry λ (smrtnosti či incidence) v roce 2009, pak stačí věkově specifické míry smrtnosti (či případně incidence) pro referenční období let 1990–1994 (a_a) vynásobit číslem odpovídajícím hodnotě poměru měr v roce 2009 (tedy b_{2009}^{pred}). Zcela analogickým způsobem byly spočítány odhadované míry smrtnosti a incidence kolorektálního karcinomu dle pohlaví i za ostatní roky predikovaného období 2000 až 2009 – to vše z důvodu pozdějšího využití části těchto odhadů k vytvoření sady grafů porovnávající je s pozorovanými hodnotami.

$$\lambda^{pred.}(a, p) = e^{\alpha_a} \times e^{\beta_p^{pred.}} = a_a \times b_p^{pred.}$$

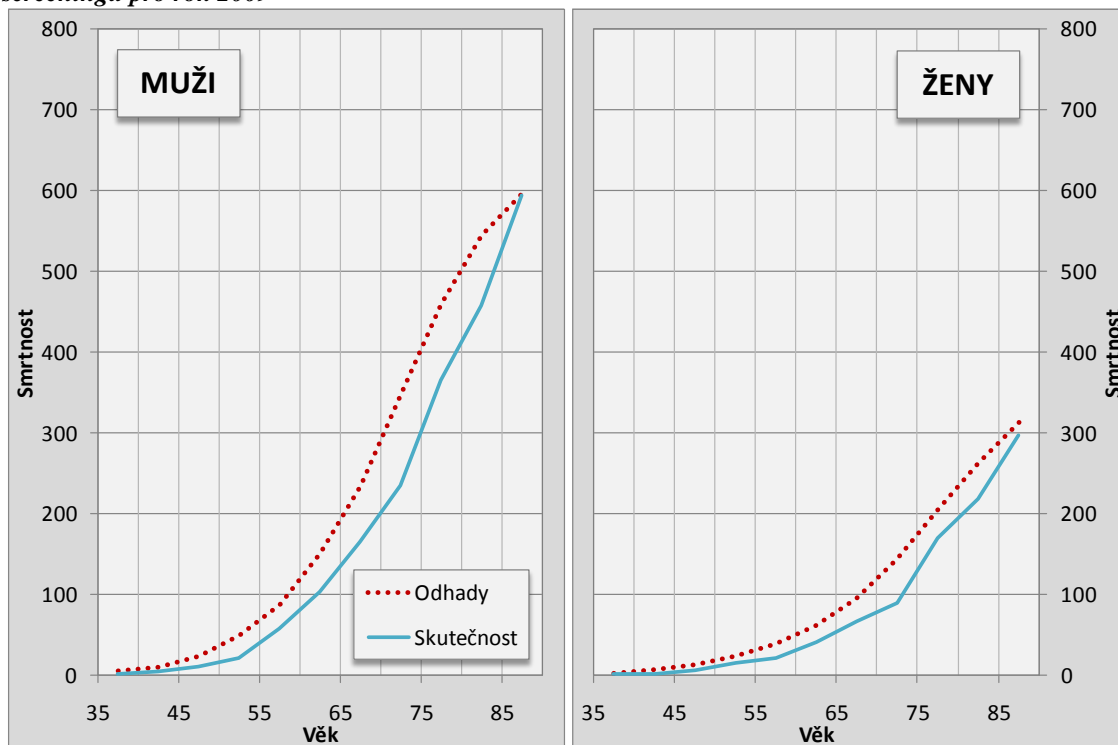
Předpokládáme, že spuštění Národního screeningového programu kolorektálního karcinomu na počátku naší projekce, by se mělo v průběhu oněch devíti let predikovaného období v pozitivním slova smyslu odrazit v postupném, neustále se zvyšujícím nadhodnocování odhadů výchozího AP modelu v porovnání ve skutečnosti pozorovanými hodnotami. V souladu se vstupní hypotézou lze tedy předpokládat, že odchylky mezi modelem a reálným vývojem budou postupem času stále markantnější. Provádíme tak vlastně srovnání predikcí vypočítaných na základě tohoto AP modelu s daty, které nám sice v době modelování již byly známy, ovšem pro odhad vlastních parametrů tohoto modelu nebyly použity.

Jakožto vzorové období pro porovnání odhadů s reálnými daty, umožňující tak finální vyhodnocení efektivity screeningu kolorektálního karcinomu, byl zvolen samostatný rok 2009. Tedy ten vůbec poslední rok, za který ještě máme k dispozici reálné údaje o epidemiologii kolorektálního karcinomu, umožňující nám tak porovnání s modelovaným bezscreeningovým vývojem. Vzhledem k tomu, že pozorované míry smrtnosti a incidence karcinomu kolorekta ve screeningovém období let 2000 až 2009 vykazují ve všech věkových skupinách jasně klesající trend, byl výběr zrovna tohoto jednotlivého roku považován za nejlepší řešení. Právě v tomto posledním roce, za něj jsou ještě dostupná epidemiologická data, lze totiž díky rozcházejícím se vývojovým trendům v odhadech a pozorováních⁵⁴ logicky očekávat jejich největší rozdíly, svědčící tak o hledaném pozitivním vlivu sekundární prevence. Samozřejmě, pokud bychom porovnávali víceletá období, byl by omezen vliv eventuálních náhodných fluktuací a křivky pozorovaných měr by vykazovaly hladší průběh. Přihlédneme-li ovšem k tomu, že do analýzy

⁵⁴ Pozorované hodnoty se od odhadovaných skutečně s každým následujícím rokem predikce rozcházejí. Zatímco hladina predikovaných měr setrvale stoupá (s výjimkou ženské smrtnosti, u které je předpovídán, byť velmi pomalý, pokles), specifické míry spočtené na základě reálných dat každoročně klesají.

byly zařazeny pouze osoby starší 35 let, u nichž již počty sledovaných událostí nejsou nijak nízké, je možno považovat takovéto vyhlazování za nadbytečné a pro účely srovnání upotřebit pouze ono poslední období roku 2009.

Obr. 28 – Porovnání pozorovaných hodnot smrtelnosti a jejich odhadů predikovaných za neexistence screeningu pro rok 2009

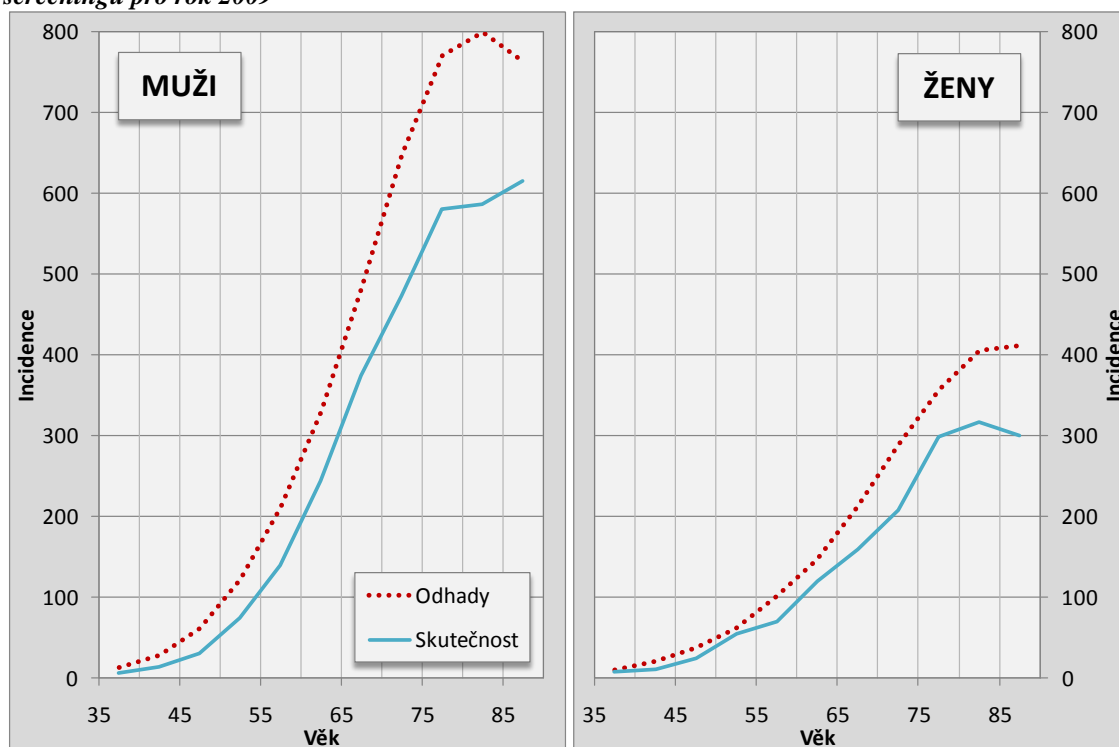


Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

Příslušné dvě dvojice grafů (Obr. 28 a 29) tedy vyobrazují epidemiologickou situaci kolorektálního karcinomu v České republice právě v roce 2009, a to jak odhadnutou pomocí AP modelu, tak skutečnou, tj. pozorovanou. Pro srovnání by bylo ideální zobrazení kupříkladu animovaným grafem, pak bychom nemuseli predikce srovnávat jen s posledním dostupným obdobím, ale jednoduše a hlavně přehledně sledovat i vývoj v čase. Nicméně na základě výpočtů provedených za jednotlivé roky období 2000–2009 se potvrdilo, že páry odhadovaných a pozorovaných věkově si odpovídajících měř se od sebe (až na zcela marginální výkyvy) s každou další časovou etapou více a více vzdalují. Tvzení, že vývoj proporcí mezi odhady a skutečností probíhá plynule, je pro účely této práce zcela dostačující, raději se tedy věnujme znázornění onoho nesouladu mezi provedenými odhady a realitou.

Grafickému znázornění (Obr. 28 a 29) sice rozhodně nelze upřít jeho přednost v podobě názornosti, pokud se však máme pustit do poněkud exaktnější analýzy, neobejdeme se bez vhodnějších pomůcek. Instrumentem, který nám dovoluje kvantifikovat rozdíly mezi modelem a realitou je, mimo samotných odhadovaných a pozorovaných měř, kalkulace procentuální difference odpovídajících si párů hodnot a přehled těchto údajů v tabulce nacházející se níže (Tab. 5).

Obr. 29 – Porovnání pozorovaných hodnot incidence a jejich odhadů predikovaných za neexistence screeningu pro rok 2009



Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

Jak bylo patrné již z předchozí čtveřice grafů (Obr. 28 a 29), hodnoty smrtnosti a incidence predikované modelem nepředpokládajícím screeningový zásah jsou v porovnání s realitou skutečně nadhodnoceny. Skutečnost, že se věková kategorie osob starších než 85 let celkově poněkud vymyká (pozorované rozdíly jsou, obzvláště u smrtnosti, skokově nižší), si lze vysvětlit tím, že oproti období, na jehož základě byl výchozí AP model sestaven, došlo k výrazným změnám ve věkové struktuře a věkový profil analyzovaných měř, se kterým model dále počítá, veskrze neodpovídá realitě počátku milénia. Na přelomu osmdesátých a devadesátých let minulého století došlo totiž v České republice k výrazným změnám úmrtnostních poměrů. Tento proces byl sice nastartován již koncem osmdesátých let dvacátého století, ale teprve v průběhu následující dekády došlo k jeho výrazné akceleraci (Pavlík, Kučera, 2002). Vzhledem k tomu, že celá první polovina časového období, z něhož vychází námi aplikovaný AP model, zahrnuje právě pretransformační osmdesátá léta, je zřejmé, že proti modelu došlo k neočekávanému růstu zastoupení nejstarších složek populace. Předpoklad neměnného věkového profilu je bohužel základním specifíkem APC modelování a pravděpodobně tou nejzávažnější z mála nevýhod, jež tento přístup přináší. Pokud však k tomuto faktu neopomeneme přihlížet při finálním vyhodnocování výsledků, nemusí představovat podstatnější problém. Pozitivum spočívající v podchycení dvacetiletého vývoje epidemiologických trendů kolorektálního karcinomu, které umožnilo využití představeného AP modelu právě na celém období předcházející screeningu (samozřejmě z hlediska stáří dat jsme

omezení jejich dostupností), bezpochyby převažuje nad zmíněným negativem předpokladu neměnné věkové struktury v nejstarších věkových kategoriích.

Tab. 5 – Porovnání modelových odhadů věkově specifických měr smrtnosti a incidence kolorektálního karcinomu za neexistence screeningu se skutečností roku 2009 (relativní rozdíly)

Míra (pohlaví)	Ukazatel	Věková skupina (počátek intervalu)										
		35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
Smrtnost (muži)	Odhad	5	10	23	49	88	151	235	347	460	545	596
	Skutečnost	2	4	11	22	58	103	165	235	366	458	595
	Rozdíl I	-66	-59	-52	-55	-34	-32	-30	-32	-21	-16	0
	Rozdíl II	-59			-28							
Smrtnost (ženy)	Odhad	3	7	13	23	39	62	95	144	206	263	312
	Skutečnost	2	2	6	15	22	40	66	89	170	219	297
	Rozdíl I	-51	-64	-53	-36	-44	-35	-31	-38	-18	-17	-5
	Rozdíl II	-56			-28							
Incidence (muži)	Odhad	13	28	62	122	211	330	483	648	771	800	763
	Skutečnost	7	14	30	74	140	245	375	473	581	586	615
	Rozdíl I	-50	-49	-51	-40	-34	-26	-22	-27	-25	-27	-19
	Rozdíl II	-50			-27							
Incidence (ženy)	Odhad	10	21	37	62	100	146	211	287	358	406	412
	Skutečnost	8	11	25	55	69	119	160	208	299	317	300
	Rozdíl I	-20	-46	-33	-11	-31	-18	-24	-28	-16	-22	-27
	Rozdíl II	-33			-22							

Poznámka: Odhady i skutečně pozorované hodnoty jsou uváděny v odpovídajících mírách na 100 000 obyvatel. Pozorované hodnoty jsou základem pro výpočet relativních rozdílů v % (Rozdíl I a Rozdíl II). Rozdíl II udává průměrnou hodnotu rozdílu dotčených věkových skupin. Tedy osob ve věku 35–39 let, nespádajících dosud do screeningového programu, respektive jedinců již screening podstupujících (tedy ve věku přesahujícím 50 let). Rozdíly jsou počítány z nezaokrouhlených hodnot.

Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

Z dosud uvedených grafů (Obr. 28 a 29) i tabulky (Tab. 5), porovnávající modelové odhady věkově specifických měr smrtnosti a incidence karcinomu kolorekta za neexistence screeningového programu s pozorovanými hodnotami v roce 2009, jasně vyplývá, že smrtnost i incidence tohoto onemocnění byla v porovnání s odhadovanými výsledky užitého modelu doopravdy nižší. Je však takový výsledek sám o sobě důkazem toho, že screeningový program vskutku naplňuje své cíle? Jestliže si znovu prohlédneme výše uvedenou tabulku (Tab. 5), potvrdí se, že smrtnost i incidence ve všech věkových kategoriích je výrazně nižší (až na smrtnost v nejstarší věkové kategorii, kde rozdíly nejsou tak nápadné), než by dle modelové predikce měla být. Ovšem problémem je právě ona formulace „ve všech věkových kategoriích“. Zaměříme se v oné tabulce na řádky s názvem „Rozdíl II“ udávající průměrnou hodnotu relativních rozdílů daných věkových skupin. Tedy osob ve věku 35–49 let, nespádajících dosud do screeningového programu a jedinců již screening podstupujících (tedy ve věku přesahujícím

50 let). Domníváme se, že v případě rozpoznatelného pozitivního efektu screeningu by bylo zcela na místě očekávat další zvýšení difference mezi odhady a skutečností ve věkových skupinách, na které je depistážní program zaměřen. Při pohledu na relativní rozdíly se ovšem může zdát, že je tomu přesně naopak – největší průměrný pokles je zaznamenán u osob ve věku do 49 let, tedy nenáležících k žádné formě řízené sekundární prevence. Je sice pravdou, že i těmto mladším jedincům se dostává neustále lepší zdravotní péče a i oni jsou v případě jakéhokoli podezření na kolorektální karcinom většinou neprodleně odesíláni na kolonoskopické vyšetření, nicméně že by tyto okolnosti zcela zastínily vliv (a tudíž i potřebu) screeningového programu, se nezdá příliš pravděpodobné. Čistě na bázi těchto závěrů by de facto, minimálně u karcinomu kolorekta, bylo možno snahy o sekundární prevenci prohlásit za neefektivní a ponechat pouze, z tohoto pohledu zcela dostačující, standardní diagnostickou proceduru následující až po manifestaci symptomů onemocnění.

Tab. 6 – Porovnání modelových odhadů počtů zemřelých a onemocnělých kolorektálním karcinomem za neexistence screeningu se skutečností roku 2009 (absolutní rozdíly)

Událost (pohlaví)	Počet událostí	Věková skupina (počátek intervalu)										
		35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
Úmrtí (muži)	Odhad	21	37	79	174	325	510	555	537	575	417	232
	Skutečnost	7	15	38	79	214	347	389	363	457	350	231
	Rozdíl	-14	-22	-41	-95	-111	-163	-166	-174	-118	-67	-1
Úmrtí (ženy)	Odhad	12	22	43	83	155	232	273	304	408	394	320
	Skutečnost	6	8	20	53	86	152	189	188	336	328	305
	Rozdíl	-6	-14	-23	-30	-69	-80	-84	-116	-72	-66	-15
Nemoc (muži)	Odhad	56	100	211	436	785	1115	1140	1001	964	611	296
	Skutečnost	28	51	103	263	520	827	885	731	726	448	239
	Rozdíl	-28	-49	-108	-173	-265	-288	-255	-270	-238	-163	-57
Nemoc (ženy)	Odhad	40	71	122	223	393	551	603	606	709	608	422
	Skutečnost	32	38	81	199	272	450	456	439	592	475	308
	Rozdíl	-8	-33	-41	-24	-121	-101	-147	-167	-117	-133	-114

Poznámka: Pozorované hodnoty jsou základem pro výpočet rozdílů.

Úmrtím jsou myšleny počty úmrtí na kolorektální karcinom. Nemocí pak počty nových onemocnění touto chorobou.

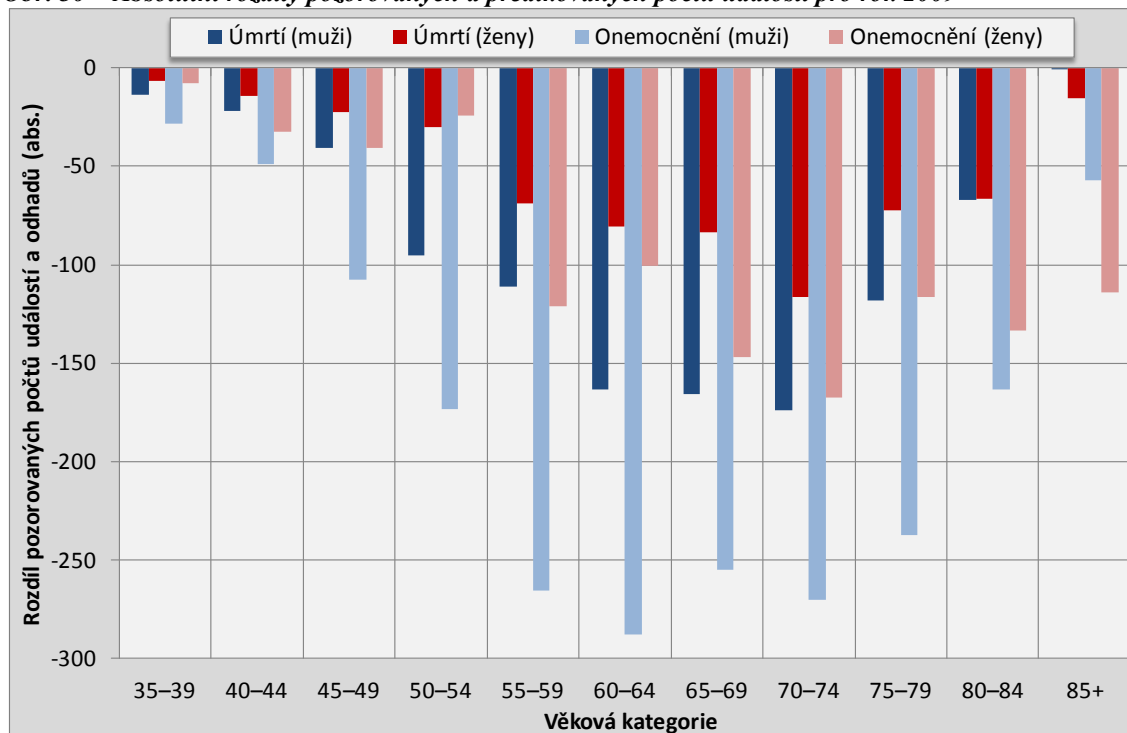
Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

Lze však ukázat, jak lze s totožnými výsledky dojít ke zcela rozdílným závěrům. Jak jsme se právě přesvědčili, kvantifikace efektu screeningu, založená výlučně na procentuálních rozdílech odhadů a pozorování, by nebyla nejšťastnějším řešením. Ne, že by tento postup byl v principu špatný, jako prevenci před formulací ukvapených závěrů je však nezbytně nutné vzít v potaz i samotné počty případů, které se za těmito podíly schovávají. Přesně to bylo tím důvodem, proč jsme naši práci rovněž doplnili tabulkou, která nám teprve umožňuje vytvořit si adekvátní absolutní představu o vlivu screeningu v roce 2009 (Tab. 6). Nepostradatelnost obou přehledů relativních i absolutních rozdílů lze demonstrovat hned na prvních tabelovaných hodnotách

týkajících se smrtnosti mužů ve věkové skupině 35–39 let. Procentuální rozdíl mezi odhady a skutečně pozorovanými mírami činí ve srovnání s ostatními diferencemi již velmi vysokých 66 % – za tímto notným podílem je ovšem schován fakt, že model odhadovaný za předpokladu neexistence screeningových programů předpovídá vyšší úmrtnost o pouhých 14 zemřelých mužů (21 událostí je odhadováno modelem bez realizace screeningových programů versus 7 událostí, ke kterým skutečně došlo). Pokud totéž srovnání provedeme pro věkovou kategorii 70–74 let, zjistíme sice, že analogický rozdíl činí v relativním vyjádření „jen“ 32 %, avšak v absolutních počtech totéž značí 174 přeživších mužů (537 versus 363 událostí). Již jen z tohoto příkladu je patrná nutnost reflexe reálných čísel pro hodnocení skutečného významu relativních změn.

Na druhou stranu se z absolutního vyjádření rozdílů může zdát, že u mužů má screening mnohem větší úspěšnost (v některých věkových kategoriích i více než dvojnásobnou). Tento dojem je ovšem zapříčiněn pouze tím, že i smrtnost a incidence kolorektálního karcinomu je u mužů přibližně dvojnásobná. Jak lze vyčíst z dříve uvedené tabulky (Tab. 5), dle průměrných rozdílů pro osoby podstupující screening (tedy starších padesáti let), uvedených však relativní formou, jsou odlišnosti mezi pohlavími velmi malé. Tento příklad jen potvrzuje nutnost uvádění obou způsobů znázornění výsledných rozdílů.

Obr. 30 – Absolutní rozdíly pozorovaných a predikovaných počtů událostí pro rok 2009



Poznámka: Počty událostí predikované modelem za předpokladu neexistence screeningového programu byly odečítány od ve skutečnosti pozorovaných počtů událostí.

Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

Pro úplnost jsme dvojici tabulek (Tab. 5 a 6) srovnávající odhady s realitou taktéž doplnili grafickým znázorněním oněch absolutních rozdílů mezi počty případů predikovanými modelem

a ve skutečnosti pozorovanými v roce 2009 (Obr. 30). U mužů si lze povšimnout rozsáhlého zvětšení rozdílů mezi věkovými kategoriemi 45–49 a 50–54 let. Ženské pohlaví je v tomto ohledu o pětileté období „opožděno“ – v jeho případě je možno podobný nárůst pozorovat až mezi věky 50–54 a 55–59. Každopádně, absolutní rozdíly se prohlubují počínaje věky spadajícími již do screeningového programu, tedy na místě, kde je toto prohloubení možné spojovat právě s efektem screeningových programů, což bylo účelem prováděné analýzy. Byť musíme vzít v úvahu, že ona koncentrace absolutních rozdílů do věků nad 50 let je z velké části zapříčiněna relativně mnohem menším počtem událostí ve věcích mladších. I přes tuto zmíněnou podmínku však lze na základě výsledků konstatovat, že efekt zavedení celoplošného screeningového programu kolorektálního karcinomu je nejspíše opravdu možno pomocí APC přístupu identifikovat. Avšak bohužel, jak bude vysvětleno posledním odstavci kapitoly, jen stěží kvantifikovat.

Logicky očekávatelné zvyšování počtů nových onemocnění, jakožto důsledek zavedení screeningů (projevující se naopak zvýšenými počty pozorovaných událostí, nežli předpokládá model sestavený z dat za neexistence takového programu), bylo možno v České republice ve velmi omezené míře pozorovat jen v prvních letech po zavedení celoplošného screeningového programu kolorektálního karcinomu roku 2000, a i toto zvyšování lze považovat spíše za pokračování předchozího trendu, nežli vliv samotného screeningu. Poté již hodnoty incidence klesají (viz Obr. 7 na s. 30). Proto i na grafu výše (Obr. 30), zobrazujícím situaci pro rok 2009, jsou hodnoty rozdílů pozorovaných počtů nových onemocnění a jejich odhadů za neexistence screeningů veskrze záporné.

Máme-li tedy podat jakési resumé předchozích informací, můžeme, byť s jistou dávkou opatrnosti, prohlásit, že na základě dosud dostupných epidemiologických dat Národní screeningový program kolorektálního karcinomu v České republice opravdu přináší své plody v podobě snížené smrtnosti a incidence tohoto onemocnění. V rámci korektnosti bychom však jedním dechem neměli zapomenout dodat, že by bylo příliš zjednodušující přisuzovat veškerý pozorovaný pokles výhradně screeningu. V období, v němž probíhá tento depistážní program, dochází totiž kromě jeho vlastního působení, rovněž k zesilování (a vzniku nových) rozličných faktorů pozitivně působících proti výskytu rakoviny tlustého střeva a konečníku. Takovýchto činitelů by nepochybně bylo možno najít dlouhé řady, z těch nejvýznamnějších jmenujme alespoň další zlepšování úrovně zdravotní péče, všeobecnou dostupnost kvalitních potravin či příznivější životního prostředí. Bohužel, dále dekomponovat pozorovaný pokles smrtnosti a incidence až na tyto jednotlivé faktory by vyžadovalo další detailní analýzy a i přesto by se dalo s úspěchem pochybovat o efektivitě takovýchto snah. Nicméně, i tak se mohou stát předmětem dalších výzkumů ať již prováděných demografy, tak kupříkladu lékaři.

Kapitola 8

Závěr

Ještě před tím, než budeme moci přistoupit k samotnému finálnímu vyhodnocení stanovených cílů a předpokladů této práce, nejprve ve stručnosti zrekapitulujeme to nejpodstatnější ze zde dosud napsaného. Z oblasti vlivu screeningu kolorektálního karcinomu na následně pozorované hodnoty smrtnosti a incidence tohoto onemocnění jsme byli nejprve seznámeni s přesnou konstrukcí těchto epidemiologických ukazatelů, prameny dat (včetně dostupnosti a podrobnosti členění) potřebných k jejich výpočtům i dalšímu zpracování, a konečně přehledem datových souborů tvořících zdrojové údaje použité v analytické části této práce.

Z navazující obecné části, týkající se epidemiologie karcinomu kolorekta, si lze kromě jiného, jako například uvědomění si nezáviděníhodné situace České republiky, odnést především jeden důležitý poznatek – toto onkologické onemocnění není v žádném případě typem nádorového bujení, které by propukalo během krátkého období. Naopak, je to velmi pomalu rostoucí karcinom, kterému trvá deset až patnáct let než se začnou projevovat první příznaky tohoto onemocnění (Zavoral, Suchánek, Závada, 2009; Urban, 2008). V tomto dlouhém bezpříznakovém průběhu sice tkví jeho patrně největší nebezpečí, ovšem zároveň tím vzniká příležitost pro jeho efektivní eliminaci právě prostřednictvím zavádění celoplošných screeningových programů.

Z kapitoly páté, věnující se screeningu kolorektálního karcinomu je pro vlastní analýzu důležitý zejména fakt, že takovýto screeningový program, prováděný na celonárodní úrovni, byl v České republice spuštěn již 1. července roku 2000. Počínaje tímto datem⁵⁵ by tedy teoreticky mělo být možno pozorovat nějaké změny v průběhu pozorovaných měr smrtnosti a incidence zapříčiněné screeningovým vlivem, které jsme se snažili dokázat. V tomto oddíle dále uvedená charakteristika jednotlivých úrovní prevence, diagnostických metod používaných pro screening karcinomu kolorekta, pokrytí české populace, avšak například i legislativního zajištění tohoto celorepublikového programu, byla nezbytná pro bližší obeznámení s objektem výzkumu této práce.

Se začátkem šesté kapitoly jsme se tak konečně dobrali k, již v názvu práce avizovaným, APC modelům. Díky tomu metodologickému přístupu lze zkoumané ukazatele epidemiologické

⁵⁵ Samozřejmě nelze předpokládat, že úderem 1. července 2000 dojde k signifikantním změnám hodnot smrtnosti a incidence. Důležité však je, že v následně agregaci vstupních dat (údaje za období bez screeningu vs. období, v němž již screening probíhal) budeme operovat právě s tímto datem.

situace kolorektálního karcinomu, smrtnost a incidenci, rozložit na trojici časových faktorů představovaných věkem při úmrtí (resp. diagnóze), rokem, či obecněji časovým okamžikem, v němž k úmrtí (resp. diagnóze) došlo a kohortou (obdobím narození) jedince. Ve zjednodušené realitě APC modelů je totiž na čas nazíráno jako na univerzální faktor, jenž nahrazuje nepřehledné množství činitelů působících ve skutečnosti. Pro další analýzu je tudíž nutné předpokládat, že tyto skutečně působící faktory je možno smysluplně zredukovat do zmíněné trojice zástupných faktorů (Wilmoth, 2006). Druhým z důležitých předpokladů, specifických pro APC přístup, který bylo rovněž nutno přijmout, je, že profil (myšleno proporcionální vztah) jednotlivých věkově specifických měr se v průběhu času nijak nemění (Gelnarová, Neuvirtová, Svobodník, 2007).

Po seznámení s obecnými zvláštnostmi APC přístupu mohlo být přikročeno k popisu jednotlivých submodelů AP, AC a age-drift a samozřejmě i modelu APC, zahrnujícího v sobě kompletní trojici efektů věku, období a kohorty. V této, byť stále především teoretické, kapitole byla též poprvé předvedena praktická aplikace APC modelování. Na základě vstupních dat, týkajících se mužské smrtnosti na kolorektální karcinom, byla za celé dostupné období (tedy roky 1980–2009) pro ilustraci v textu popisovaných záležitostí vytvořena sada ukázkových (sub)modelů.

Tímto způsobem jsme se postupně dostali až k poslední, nicméně nejdůležitější části této práce – již veskrze praktické kapitole, zaměřené na vlastní rozpoznání vlivu Národního screeningového programu kolorektálního karcinomu České republiky na smrtnost a incidenci tohoto onemocnění. Abychom tento vliv dokázali ze vstupních dat rozklíčovat, predikovali jsme situaci období, v němž screening již probíhal, pouze na základě modelu sestaveného z dat za období screeningu předcházející. Prováděno tak vlastně bylo srovnání predikcí vypočítaných na základě modelu s údaji, které nám sice v době modelování již byly známy, ovšem pro odhad parametrů modelu nebyly použity. Jestliže by byl náš předpoklad správný, budou se tyto projekce znatelně rozcházet s hodnotami pozorovanými ve skutečnosti. Přesněji, v případě pozitivního účinku screeningového programu by se hodnoty smrtnosti a incidence, které byly odhadnuty za předpokladu neexistence řízené depistáže, nacházely nad hodnotami skutečně pozorovanými a naopak. V souladu se vstupní hypotézou lze dokonce předpokládat, že odchylky mezi modelem a reálným vývojem budou postupem času stále markantnější.

Rozhodnutí použít pro predikci APC přístup bylo však nutno zpřesnit výběrem jednoho z nabízejících se (sub)modelů. Z důvodu doporučeného upřednostnění redukováných submodelů (viz Clayton, Schifflers, 1987a) byl, vzhledem ke snahám predikovat hodnoty smrtnosti a incidence pro další období (nikoli kohorty), následující po spuštění screeningového programu, vybrán submodel AP.

Vstupními údaji pro zvolený model AP se stala data sestávající z počtů událostí úmrtí na kolorektální karcinom a nových případů onemocnění touto chorobou v České republice tříděná dle pohlaví, pětiletých věkových skupin počínaje věkem 35 let a pětiletých období od roku 1980 do roku 2009 původem z Národního onkologického registru. Příslušné věkové struktury pak pocházejí z Českého statistického úřadu.

Jako referenční období pro AP model bylo po vyhodnocení míry shody věkově specifických odhadů smrtnosti a incidence v možných referenčních periodách se skutečnými hodnotami pozorovanými v tomto referenčním období zvolena etapa let 1990–1994. Pro tuto referenční kategorii byla na základě vstupních dat, zahrnujících pouze období předcházející spuštění screeningu, sestavena čtveřice AP modelů (muži, ženy \times smrtnost, incidence).

Další krok již sestával z odhadnutí budoucího vývoje křivek znázorňujících poměry mezi analyzovanými mírami v různých obdobích vzhledem k období referenčnímu. Pro tento odhad byla použita prostá lineární extrapolace poslední známé dvojice hodnot poměrů měř. Tímto způsobem byly odhadnuty poměry měř za období, ve kterých již screening probíhal, a nebyla tudíž vzata v úvahu sestaveným modelem. Právě díky predikci těchto poměrů měř jsme byli následně schopni získat odhady smrtnosti a incidence pro období probíhajícího screeningu. Odhadované věkově specifické smrtnosti a incidence byly vypočteny vynásobením poměru měř predikovaným pro daný rok s jednotlivými věkově specifickými smrtnostmi a incidencemi, které dle modelu AP náležejí referenčnímu období (podstata kroků uvedených v tomto odstavci je podrobněji vysvětlena na s. 74–75).

Na základě provedených projekcí poměru měř je možné se domnívat, že pokud by nebyl spuštěn screeningový program kolorektálního karcinomu, došlo by u obou pohlaví k prudkému nárůstu incidence tohoto onemocnění. V případě smrtnosti by u mužů již nárůst nebyl tak strmý, u žen pak model předpovídá dokonce nepatrný pokles (s přihlédnutím na příslušné intervaly spolehlivosti však lze říci i stagnaci).

Za vzorové období, umožňující porovnání odhadů s pozorovanými hodnotami, bylo zvoleno poslední období, za který byly k dispozici údaje o epidemiologii karcinomu kolorekta – tedy samostatný rok 2009. Právě pro tento rok byly vypočítány relativní rozdíly mezi odpovídajícími věkově specifickými mírami smrtnosti a incidence odhadovanými za předpokladu neexistence screeningu a ve skutečnosti pozorovanými. Z těchto procentuelních rozdílů je zcela patrné, že hodnoty odhadované modelem nepředpokládajícím screeningovou intervenci jsou výrazně nadhodnoceny, což přímo podporuje naši vstupní hypotézu o pozitivním vlivu screeningového programu. Poněkud zarážejícím však zůstával fakt, že onen pokles oproti odhadům je možno pozorovat ve všech věkových skupinách. Tedy i u osob ve věku 35–49 let, nepodstupujících dosud screeningová vyšetření. Navíc, v relativním porovnání lze největší pozitivní efekt screeningu pozorovat právě u těchto osob. I jedincům, na které není zaměřena sekundární prevence, se dostává neustále lepší zdravotní péče, nicméně že by tyto okolnosti zcela zastínily vliv (a tudíž i potřebu) screeningového programu, se nezdá příliš pravděpodobné. Čistě na bázi těchto poznatků by bylo možno prohlásit, že ke snížení smrtnosti a incidence kolorektálního karcinomu sice skutečně došlo, nicméně nelze tuto zásluhu s jistotou přisoudit celoplošnému screeningovému programu.

Výsledky podané výhradně formou relativních rozdílů mezi odhady a skutečností tedy mohou vést k poněkud nejednoznačným závěrům. Nastalou situaci lze však ozřejmit vyjádřením absolutních počtů událostí, které jsou za oněmi relativními rozdíly ukryty. Teprve tento krok nám umožnil vytvořit si adekvátní představu o vlivu screeningu. Vysoké hodnoty relativních

rozdílů mezi pozorovanými a odhadovanými mírami smrtnosti a incidence kolorektálního karcinomu u osob dosud nepodstupujících screening tohoto onemocnění (tedy mladších než 50 let) jsou totiž v první řadě zapříčiněny mnohem menším počtem událostí úmrtí a onemocnění kolorektálním karcinomem v těchto věkových kategoriích ve srovnání s osobami staršími. To je důvodem, proč se i malý rozdíl v absolutních počtech událostí náležejících těmto mladším věkovým kategoriím projevuje jako velká difference ve vyjádření relativním. Je tedy patrná nutnost reflexe reálných čísel pro hodnocení skutečného významu relativních změn. Leč, i přes výše uvedené výtky nelze říci, že by absolutní vyjádření jakkoli vyčnívalo nad vyjádřením relativním. Obě znázornění rozdílů mají svoji vlastní vypovídající hodnotu a spíše se doplňují, než aby bylo možné jedno druhým beze zbytku nahradit.

Po vyjádření rozdílů mezi pozorovanou skutečností a modelovými odhady ve formě absolutních počtů událostí lze konečně konstatovat, že nesoulad mezi realitou a predikcí se prohlubuje počínaje věky spadajícími již do screeningového programu, tedy na místě, kde je toto prohloubení možné spojovat právě s vlivem screeningových programů, což bylo účelem prováděné analýzy. Byť i zde musíme vzít v úvahu, že ona koncentrace absolutních rozdílů do věků nad 50 let je z velké části zapříčiněna relativně mnohem menším počtem událostí ve věcích mladších, lze na základě výsledků potvrdit naši vstupní domněnku, že efekt zavedení celoplošného screeningového programu karcinomu kolorekta v České republice je opravdu možno identifikovat. Nadto, screening působí v předpokládatelném pozitivním směru (tedy na snižování hodnot smrtnosti a incidence). Avšak naneštěstí, kvantifikaci tohoto vlivu již nejsme schopni použitými metodologickými postupy stanovit. K tomu by bylo nezbytné provedení dalších analýz.

Za spekulativního předpokladu, že by se tato práce mohla v budoucnu stát základem pro další bádání na poli rozpoznávání výsledných efektů screeningových programů, lze uvést některé z návrhů, jak by ji bylo možno dále vylepšit. Například lineární extrapolací získané bodové odhady by bylo eventuálně možné následně doplnit i o jejich intervaly spolehlivosti (viz např. Elcum, 2005). Toto doplnění by se pak stalo značně prospěšným, protože by umožňovalo ještě věrohodněji zhodnotit onen, jak se na bázi výsledků práce zdá, pozitivní, vliv screeningových programů. Ovšem nabízejících se možností k alternativním postupům je samozřejmě nepřehledná řada – prostou lineární extrapolaci použitou k odhadu budoucích poměrů měř AP modelu by bylo teoreticky možno kupříkladu nahradit extrapolací s využitím Bézierových křivek atd. Výše řečené však v žádném případě není demonstrací faktu, že bychom výsledky postupů provedených v této práci nepovažovali za věrohodné.

Shrneme-li předchozí odstavce, můžeme, třebaže s jistou dávkou opatrnosti, prohlásit, že na základě nám dostupných epidemiologických dat Národní screeningový program kolorektálního karcinomu v České republice přináší své výsledky v podobě snížené smrtnosti a incidence tohoto onemocnění. K tomuto závěru by však mělo být dodáno, že by bylo příliš zjednodušující přisuzovat veškerý pozorovaný pokles výhradně screeningovému vlivu. V období po zavedení tohoto depistážního programu, dochází totiž kromě jeho vlastního působení, rovněž k zesilování (a vzniku nových) různorodých faktorů, které rovněž působí proti výskytu rakoviny tlustého

střeva a konečníku. Bohužel, dále dekomponovat pozorovaný pokles smrtnosti a incidence až na tyto jednotlivé faktory by vyžadovalo další detailní analýzy a i přesto by se dalo pochybovat o efektivitě takovýchto snah. Nicméně i přes, vzhledem ke komplexitě prostředí, v němž tyto faktory působí, předpokládatelnou nízkou efektivitu nelze tato úsilí odsoudit – i tak zůstávají zcela smysluplná. Další dekompozice smrtnosti a incidence kolorektálního karcinomu až na úroveň ve skutečnosti působících faktorů (a to nejen časových, jako v případě APC přístupu), se tudíž mohou stát předmětem dalších výzkumů – ať již prováděných na poli demografie či kupříkladu lékařských věd.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- AGRESTI, A. 2007. *An Introduction to Categorical Data Analysis : Second Edition*. Hoboken (NJ) : JohnWiley & Sons, Inc, 2007. 372 s.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. 2012. *Colon/Rectum Cancer* [online]. Atlanta (GA) : American Cancer Society, 2012. [cit. 2012-04-07]. Dostupný z WWW: <<http://www.cancer.org/Cancer/ColonandRectumCancer/index>>.
- ATKIN, W. S.; EDWARDS, R.; KRALJ-HANS, I.; WOOLDRAGE, K., HART, A. R.; NORTHOVER, J. M. A.; PARKIN D. M.; WARDLE, J.; DUFFY, S. W.; CUZICK, J. 2010. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010, Vol. 375, Issue 9726, s. 1624–1633.
- BLANKS, R. G.; MOSS, S. M.; MCGAHAN, C. E.; QUINN, M. J.; BABB, P. J. 2000. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ*. 2000, Vol. 321, s. 665–669.
- BOOTH, H.; TICKLE, L. 2008. *Mortality modelling and forecasting: A review of methods : ADSRI Working Paper No. 3*. Canberra (ACT) : Australian Demographic & Social Research Institute (The Australian National University), 2008. 39 s.
- BRABCOVÁ, I.; KYSELOVÁ, M.; MACHOVÁ, A. 2009. Prevence kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 2009, 3, 5, s. 316–318.
- BRENNER, H.; ARNDT, V.; STÜRMER, T.; STEGMAIER, C.; ZIEGLER, H.; DHOM, G. 2001. Long-lasting reduction of risk of colorectal cancer following screening endoscopy. *British Journal of Cancer*. 2001, Vol. 85, No. 7, s. 972–976.
- BURCIN, B.; KOMÁNEK, D. 2002. *POPIN Czech Republic : Czech Republic Population Information* [online]. [cit. 2011-05-01]. Dostupný z WWW: < <http://popin.natur.cuni.cz> >.
- CARSTENSEN B. 2007. Age-Period-Cohort models for the Lexis diagram. *Statistics in Medicine*. 2007, 26, s. 3018–3045.
- CARSTENSEN B. 2011. *Statistical Analysis in the Lexis Diagram: Age-Period-Cohort models : Version 1.1 : Lisboa*. Gentofte (DK) : Steno Diabetes Center, Copenhagen (DK) : University of Copenhagen, 2011. 99 s.
- CARSTENSEN B.; KEIDING, N. 2005. *Age-Period-Cohort models: Statistical inference in the Lexis diagram*. Copenhagen (DK) : University of Copenhagen, 2005. 76 s.

- CASELLI, G.; CAPOCACCIA, R. 1989. Age, Period, Cohort and Early Mortality: An Analysis of Adult Mortality in Italy. *Population Studies: A Journal of Demography*, 1989, Vol. 43, No. 1, s. 133–153.
- CLAYTON, D.; SCHIFFLERS, E. 1987a. Models for temporal variation in cancer rates. I: Age-period and age-cohort models. *Statistics in Medicine*. 1987, Vol. 6, s. 449–467.
- CLAYTON, D.; SCHIFFLERS, E. 1987a. Models for temporal variation in cancer rates. II: Age-period-cohort models. *Statistics in Medicine*. 1987, Vol. 6, s. 469–481.
- CLOGG, C. C. 1982. Cohort Analysis of Recent Trends in Labor Force Participation. *Demography*, 1982, Vol. 19, No. 4, s. 459–479.
- ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. 2001. *Pohyb obyvatelstva v České republice za rok 2000* [online]. Praha : Český statistický úřad. 2001. [cit. 2012-03-30]. Dostupný z WWW: < http://www.czso.cz/cz/pram_dila/2000.zip>.
- ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. 2002. *Pohyb obyvatelstva v České republice za rok 2001* [online]. Praha : Český statistický úřad. 2002. [cit. 2012-03-30]. Dostupný z WWW: < http://www.czso.cz/cz/pram_dila/2001.zip>.
- ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. 2003. *Pohyb obyvatelstva v České republice za rok 2002* [online]. Praha : Český statistický úřad. 2003. [cit. 2012-03-30]. Dostupný z WWW: < http://www.czso.cz/cz/pram_dila/2002.zip>.
- ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. 2004. *Pohyb obyvatelstva v České republice za rok 2003* [online]. Praha : Český statistický úřad. 2004. [cit. 2012-03-30]. Dostupný z WWW: < http://czso.cz/csu/2004edicniplan.nsf/publ/4019-04-za_rok_2003>.
- ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. 2005. *Pohyb obyvatelstva v České republice za rok 2004* [online]. Praha : Český statistický úřad. 2005. [cit. 2012-03-30]. Dostupný z WWW: < http://czso.cz/csu/2005edicniplan.nsf/publ/4019-05-za_rok_2004>.
- ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. 2006. *Demografická ročenka České republiky 2005* [online]. Praha : Český statistický úřad. 2006. [cit. 2012-03-30]. Dostupný z WWW: < http://czso.cz/csu/2006edicniplan.nsf/publ/4019-06-za_rok_2005>.
- ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. 2007. *Demografická ročenka České republiky 2006* [online]. Praha : Český statistický úřad. 2007. [cit. 2012-03-30]. Dostupný z WWW: < <http://czso.cz/csu/2007edicniplan.nsf/publ/4019-07-2006>>.
- ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. 2008. *Demografická ročenka České republiky 2007* [online]. Praha : Český statistický úřad. 2008. [cit. 2012-03-30]. Dostupný z WWW: < <http://czso.cz/csu/2008edicniplan.nsf/publ/4019-08-2007>>.
- ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. 2009. *Demografická ročenka České republiky 2008* [online]. Praha : Český statistický úřad. 2009. [cit. 2012-03-30]. Dostupný z WWW: < <http://czso.cz/csu/2009edicniplan.nsf/publ/4019-09-2008>>.

- ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. 2010. *Demografická ročenka České republiky 2009* [online]. Praha : Český statistický úřad. 2010. [cit. 2012-03-30]. Dostupný z WWW: <<http://czso.cz/csu/2010edicniplan.nsf/publ/4019-10->>.
- DUŠEK, L.; ABRAHÁMOVÁ, J.; MUŽÍK, J.; MÁJEK, O.; PAVLÍK, T.; KOPTÍKOVÁ, J.; VYZULA, R.; FÍNEK, J. 2009. Populační odhady počtu nemocných s kolorektálním karcinomem v ČR – jeden z nástrojů hodnocení včasné diagnostiky časných stadií a rekurence onemocnění. *Farmakoterapie*. 2009, 5, s. 11–20.
- DUŠEK, L.; MUŽÍK, J.; KUBÁSEK, M.; KOPTÍKOVÁ, J.; ŽALOUDEK, J.; VYZULA, R. 2005. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Brno : Masarykova univerzita, 2005. [cit. 2011-06-01]. Dostupný z WWW: <<http://www.svod.cz>>.
- DUŠEK, L.; ZAVORAL, M.; MÁJEK, O.; SUCHÁNEK, Š.; MUŽÍK, J.; PAVLÍK, T.; ŠNAJDROVÁ, L.; GREGOR, J. 2011. *Kolorektum.cz – Program kolorektálního screeningu v České republice* [online]. Brno : Masarykova univerzita, 2011. [cit. 2011-06-07]. Dostupný z WWW: <<http://www.kolorektum.cz>>.
- EASTERLIN, R. A. 1962. *The American Baby Boom in Historical Perspective*. New York (NY) : National Bureau of Economic Research, 1962. 66 s.
- EASTERLIN, R. A. 2011. *Richard A. Easterlin : Home Site* [online]. Los Angeles (CA) : University of Southern California, 2011. [cit. 2011-06-15]. Dostupný z WWW: <<http://www-bcf.usc.edu/~easterl/index.html>>.
- ELKUM, N. B. 2005. Predicting Confidence Intervals for the Age-Period-Cohort Model. *Journal of Data Science*. 2005, Vol. 3, No. 4, s. 403–414.
- ELO, I. T.; PRESTON, S. H. 1992. Effects of Early-Life Conditions on Adult Mortality: A Review. *Population Index*. 1992, Vol. 58, No. 2, s. 186–212.
- FAIVRE, J.; TAZI, M. A.; EL MRINI, T.; LEJEUNE, C.; BENHAMICHE, A. M.; DASSONVILLE, F. 1999. Faecal occult blood screening and reduction of colorectal cancer mortality: a case-control study. *British Journal of Cancer*. 1999, 79, s. 680–683.
- FEINBERG, A. P.; OHLSSON, R.; HENIKOFF, S. 2006. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nature*. 2006, Vol. 7, s. 21–33.
- FERLAY, J.; SHIN, H. R.; BRAY, F.; FORMAN, D.; MATHERS, C.; PARKIN, D. M. 2010. *GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide : IARC CancerBase No. 10* [Online]. Lyon (F) : International Agency for Research on Cancer, 2010. [cit. 2011-07-02]. Dostupný z WWW: <<http://globocan.iarc.fr>>.
- FRÍČ, P.; ZAVORAL, M. 2005. Sekundární prevence kolorektálního karcinomu se zřetelem k vysokorizikovým skupinám. *Postgraduální Medicína*. 2005, 3, s. 240–243.

- GELNAROVÁ, E.; NEUVIRTOVÁ, L.; SVOBODNÍK, A.; KOMOLÍKOVÁ, L.; DANEŠ, J.; SKOVAJSOVÁ, M.; BARTOŇKOVÁ, H.; MUŽÍK, J.; KOPTÍKOVÁ, J.; DUŠEK, L. 2007. Využití Národního onkologického registru pro modelování vlivu screeningových programů v cílové populaci: age-period-cohort modely. *Klinická onkologie*. 2007, 20, Supplement 1 20, s. 167–175.
- GERYK, E.; DÍTĚ, P.; KOŠKA, P.; ODEHNAL, J.; ŠTAMPACH, R.; KUBÍČEK, P.; HOLUB, J. 2008. Časoprostorová distribuce vývoje karcinomu kolorekta v ČR. *Onkologie*. 2008, Vol. 2, No. 1, s. 29–32.
- GOLDSTEIN, H. 1979. Age, Period And Cohort Effects – A Confounded Confusion. *Bulletin in Applied Statistics*, 1979, Vol. 6, No. 1, s. 19–24.
- HOCH, J.; DUŠEK, L.; GREGOR, J. 2012. Rektum.cz [online]. Praha : Fakultní nemocnice v Motole; Brno : Institut biostatistiky a analýz, 2012. [cit. 2012-04-09]. Dostupný z WWW: <<http://www.rektum.cz/index.php>>.
- HOLFORD, T. R. 1983. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics*. 1983, 39, s. 311–324.
- HVIDING, K.; JUVET, L. K.; VINES, D.; FRETHEIM, A. 2008. *Colorectal cancer screening – effect on mortality and incidence rate of colorectal cancer. Overview of documentation and international recommendations*. Oslo (N) : Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, 2008. 55s.
- JÁNIŠ, M. 2012. Kompliance (část I.) – historie problematiky a definice. *Psychosom*. 2012, Vol. 10, No. 1, s. 16–25.
- KISS, I.; TOMÁŠEK, J. 2010. O nádorech tlustého střeva a konečníku [online]. *Linkos.cz* (Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně). [cit. 2011-07-21]. Dostupný z WWW: <<http://www.linkos.cz/nadory-travici-trubice-jicen-zaludek-tenke-strevo-tluste-strevo-konecnik-rit-c15-21/o-nadorech-tlusteho-streva-a-konecniku/>>
- KOMOLÍKOVÁ, L.; SVOBODNÍK, A.; GELNAROVÁ, E.; KLIMEŠ, D.; DANEŠ, J.; SKOVAJSOVÁ, M.; BARTOŇKOVÁ, H.; MUŽÍK, J.; DUŠEK, L. 2007. Stochastické modely hodnocení efektivity screeningových programů se zaměřením na diagnózu karcinomu prsu. *Klinická onkologie*. 2007, 20, Supplement 1 20, s. 176–181.
- KSRZIS, 2011. *Koordinační středisko pro resortní zdravotnické informační systémy* [online]. Praha : Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2011. [cit. 2011-06-10]. Dostupný z WWW: <<http://www.ksrzis.cz/>>.
- LAICHMAN, S.; LUŇÁČEK, L.; KONEČNÝ, J.; MACHÁLEK, L. 2012. *Fotografický interaktivní atlas člověka* [online]. Olomouc : Ústav normální anatomie LF UP, 2012. [cit. 2012-04-16]. Dostupný z WWW: <<http://www.atlascloveka.upol.cz/cs/index.html>>.

- LOEVE, F.; BOER, R.; VAN OORTMARSEN, G. J.; VAN BALLEGOIJEN, M.;
HABBEMA, J. D. 1999. The MISCAN-COLON simulation model for the evaluation of
colorectal cancer screening. *Computers and Biomedical Research*. 1999, Vol. 32, No. 1,
s. 13–33.
- LUKÁŠ, M.; KOMÁREK, V. 2011. Střevní-Záněty.cz [online]. Praha : MeDitorial +, 2011.
[cit. 2011-06-11]. Dostupný z WWW: <<http://www.strevni-zanety.cz/home>>.
- MÁJEK, O.; DANEŠ, J.; ZAVORAL, M. 2011. Aktuální výsledky programů screeningu
zhoubných nádorů. *Lékařské listy*. 2011, 5, s. 5–8.
- MANDEL, J. S.; CHURCH, T. R.; BOND, J. H.; EDERER, F.; GEISSER M. S.;
MONGIN, S. J.; SNOVER, D. C.; SCHUMAN, L. M. 2000. The Effect of Fecal Occult-
Blood Screening on the Incidence of Colorectal. *The New England Journal of Medicine*.
2000, Vol. 343, No. 22, s. 1603–1607.
- MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. 2009. Standard při poskytování a vykazování
výkonů screeningu nádorů kolorekta v České republice. *Věstník Ministerstva zdravotnictví
ČR č. 01/2009*. Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2009. s. 20–23.
- MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. 2010. *Vyhláška Ministerstva zdravotnictví ČR
č. 3/2010 Sb. o stanovení obsahu a časového rozmezí preventivních prohlídek*. Ministerstvo
zdravotnictví ČR. 2010. 5 s.
- MUSIL, D. 2003. Populační skrining kolorektálního karcinomu. *Interní medicína pro praxi*.
2003, 3, s. 126–130.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. 2011. *National Cancer Institute : Colon and Rectal
Cancer* [online]. Bethesda (MD) : National Cancer Institute, 2011. [cit. 2011-05-05].
Dostupný z WWW: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/colon-and-rectal>>.
- PAVLÍK, Z.; KUČERA, M.; BARTOŇOVÁ, D.; BERANOVÁ, L.; BURCIN, B.;
KANTOROVÁ, V.; KUČERA, M.; KUČERA, T.; MAŠKOVÁ, M.; SOBOTKA, T.;
ZEMAN, K. 2002. *Populační vývoj České republiky 1990–2002*. Praha : Katedra
demografie a geodemografie Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze, 1. vydání,
2002. 98 s.
- PENKA, I.; KALA, Z. 2008. Chirurgická léčba kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 2008,
Vol. 2, No. 1, s. 12–16.
- R DEVELOPMENT CORE TEAM. 2011. *R: A Language and Environment for Statistical
Computing*. Vienna (A) : R Foundation for Statistical Computing, 2011. Dostupný z WWW:
<<http://www.R-project.org>>.
- RINGELHÁN, R. 2011. uLékaře.cz [online]. Praha : MeDitorial +, 2011. [cit. 2011-06-12].
Dostupný z WWW: <<http://www.ulekare.cz/>>.
- RODGERS, W. L. 1982. Estimable Functions of Age, Period, and Cohort Effects. *American
Sociological Review*, 1982, Vol. 47, No. 6, s. 774–787.

- SCHOUTEN, L. J.; STRAATMAN, H.; KIEMENEY, L. A. L. M.; VERBEEK, A. L. M. 1994. Cancer incidence: life table risk versus cumulative risk. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1994, 48, s. 594–600.
- ŠACHLOVÁ, M.; NOVÁK, J. 2009. Úvaha nad vývojem screeningu kolorektálního karcinomu. *Klinická onkologie*. 2009, Vol. 22, No. 5, s. 242.
- ŠINDELÁŘOVÁ, H.; ŠEBEK, T.; NÁHLOVSKÝ, J.; ŠRÁMKOVÁ, N. 2011. *Kolorektální-karcinom.cz* [online]. Praha : MeDitorial +, 2011. [cit. 2011-06-10]. Dostupný z WWW: <<http://www.kolorektalni-karcinom.cz/home>>.
- URBAN, O. 2008. Diagnostika kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 2008, Vol. 2, No. 1, s. 9–11.
- ÚSTAV ZDRAVOTNICKÝCH INFORMACÍ A STATISTIKY ČR. 2012. *Novotvary 2009*. Praha : Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR ve spolupráci s Národním onkologickým registrem ČR, 2012, 264 s.
- VON KARSA, L.; ANTTILA, A.; RONCO, G.; PONTI A.; MALILA, N.; ARBYN, M.; SEGNAN, N.; CASTILLO-BELTRAN, M.; BONIOL, M.; FERLAY, J.; HERY, C.; SAUVAGET, C.; VOTI, L.; AUTIER, P. 2008. *Cancer Screening in the European Union : Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening : First Report*. Luxembourg (L) : European Commission, 2008. 160 s.
- VOŠMIK, M. 2007. *Kolorektální karcinom*. Hradec Králové : Fakultní nemocnice Hradec Králové, Klinika onkologie a radioterapie, 2007, 2 s.
- VYZULA, R. 2009. Kolorektální karcinom – vedoucí pozice v incidenci na světě, významný zdravotní problém České republiky. *Farmakoterapie*. 2009, 5, s. 5–10.
- WILMOTH, J. R. 1990. Variation in vital rates by age, period, and cohort. *Sociological methodology*, 1990, Vol. 20, s. 295–335.
- WILMOTH, J. R. 2006. Age-Period-Cohort Models In Demography. In CASELLI, G.; VALLIN, J.; WUNSCH, G. (ed.). *Demography: Analysis and Synthesis*. Elsevier, 2006, s. 227–236.
- WOLFF, W. I. 1989. Colonoscopy: history and development. *The American Journal of Gastroenterology*. 1989, 84, 9, s. 1017–1025.
- ZAVORAL, M.; SUCHÁNEK, Š.; ZÁVADA, F.; MÁJEK, O.; DUŠEK, L.; FRÍČ, P. 2009. Screening kolorektálního karcinomu v České republice. *Farmakoterapie*. 2009, 5, s. 24–26.

PŘÍLOHY

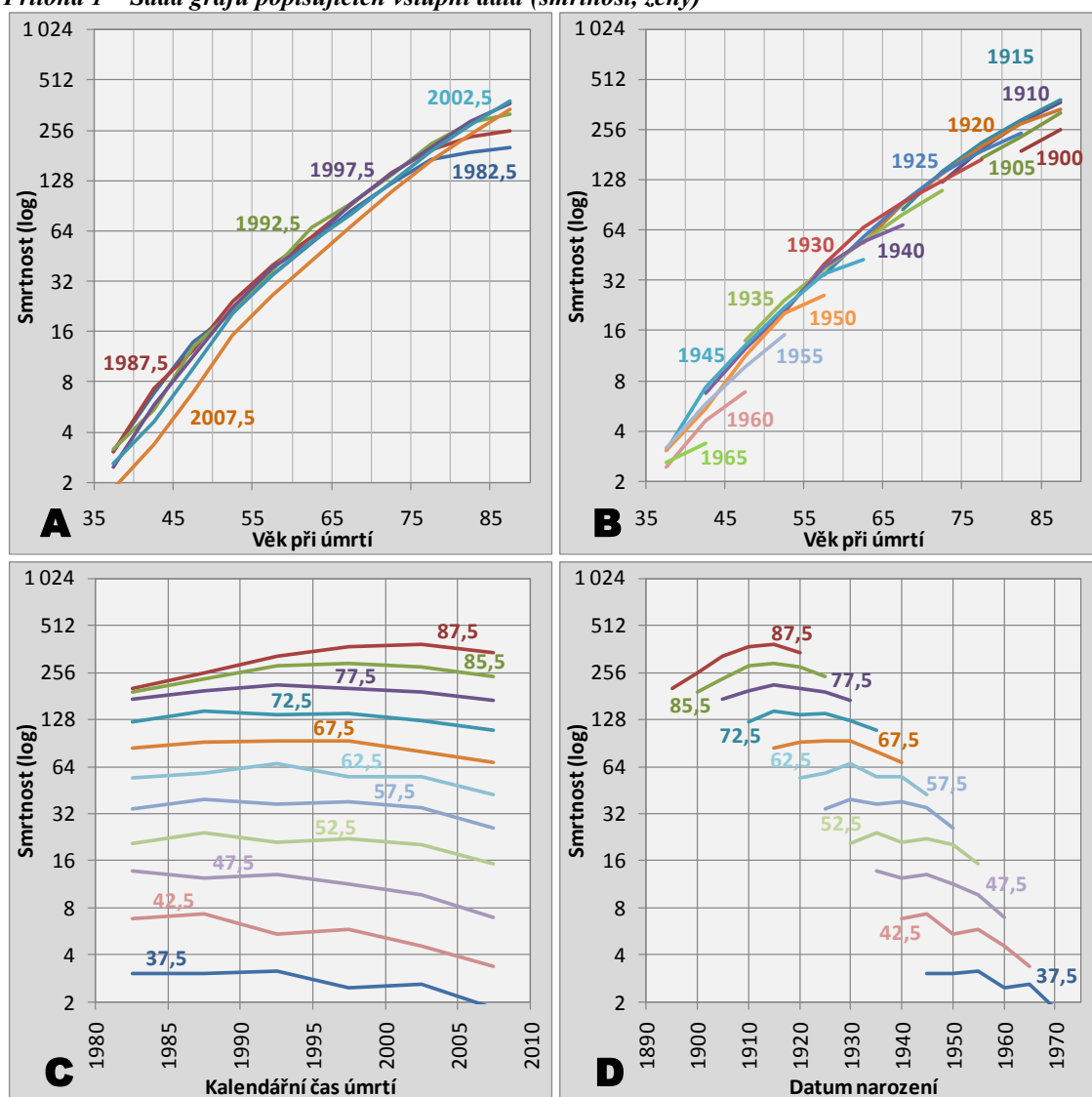
Seznam příloh:

Příloha 1	Sada grafů popisujících vstupní data (smrtnost, ženy).....	97
Příloha 2	Sada grafů popisujících vstupní data (incidence, muži).....	98
Příloha 3	Sada grafů popisujících vstupní data (incidence, ženy).....	99
Příloha 4	AP model (smrtnost, ženy)	100
Příloha 5	AP model (incidence, muži)	101
Příloha 6	AP model (incidence, ženy).....	101
Příloha 7	AC model (smrtnost, ženy).....	102
Příloha 8	AC model (incidence, muži).....	103
Příloha 9	AC model (incidence, ženy)	103
Příloha 10	Age-drift model (smrtnost, ženy).....	104
Příloha 11	Age-drift model (incidence, muži).....	105
Příloha 12	Age-drift model (incidence, ženy)	105
Příloha 13	APC model (smrtnost, ženy).....	106
Příloha 14	APC model (incidence, muži).....	107
Příloha 15	APC model (incidence, ženy)	107

Poznámka: Následující vyobrazení se řídí pravidlem, že svislé osy, jež mají ve svém popisu uvedeno (*log*), jsou znázorněny v logaritmickém měřítku.
Referenční období modelů AP tvoří roky 1990–1994.
Referenční kohortu modelů AC tvoří syntetická kohorta 1920.
Referenční období modelů APC tvoří roky 1990–1994, referenční kohortu pak syntetická kohorta 1920.

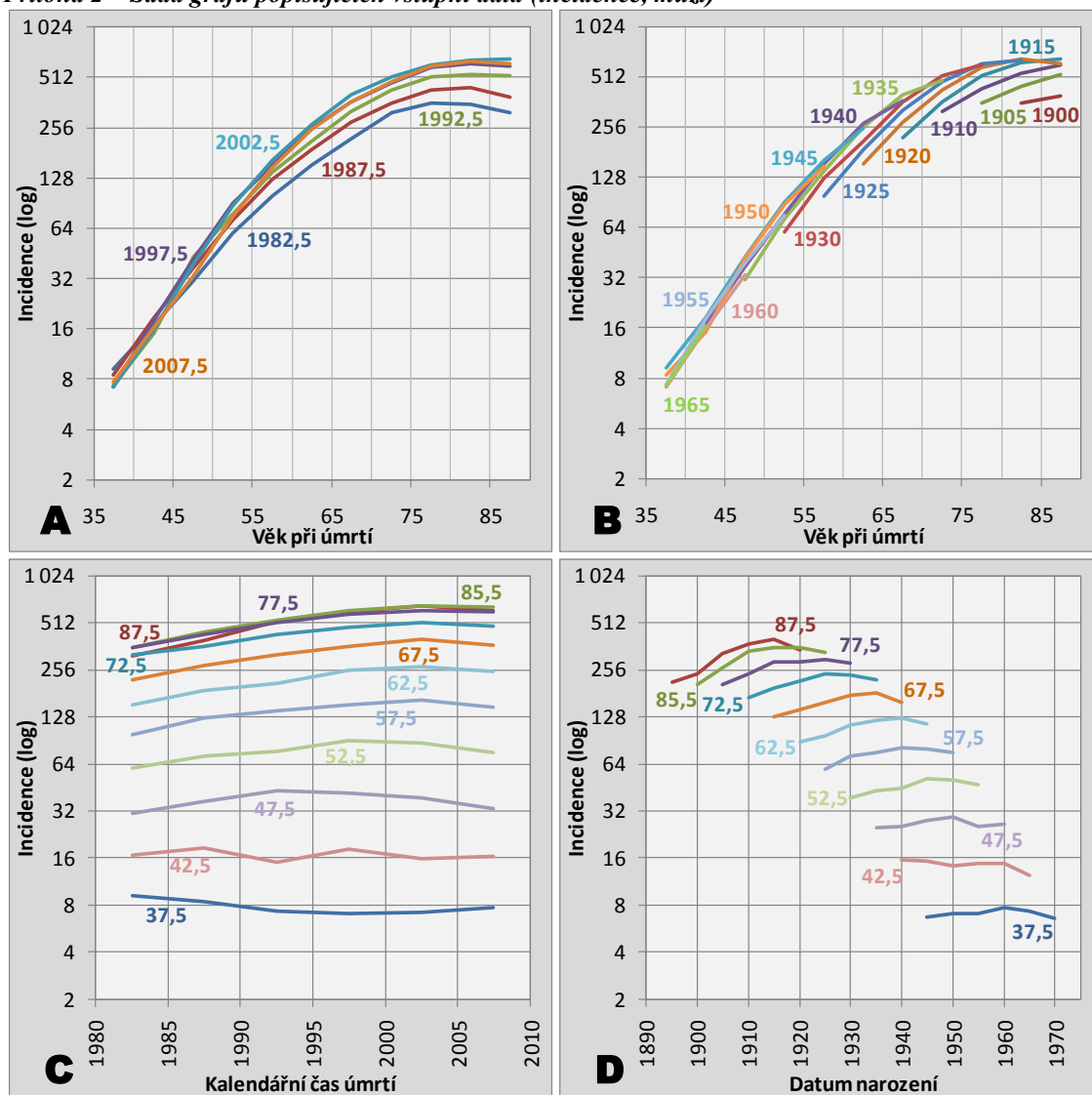
Prvotní vizualizace pozorovaných měř smrtnosti a incidence

Příloha 1 – Sada grafů popisujících vstupní data (smrtnost, ženy)



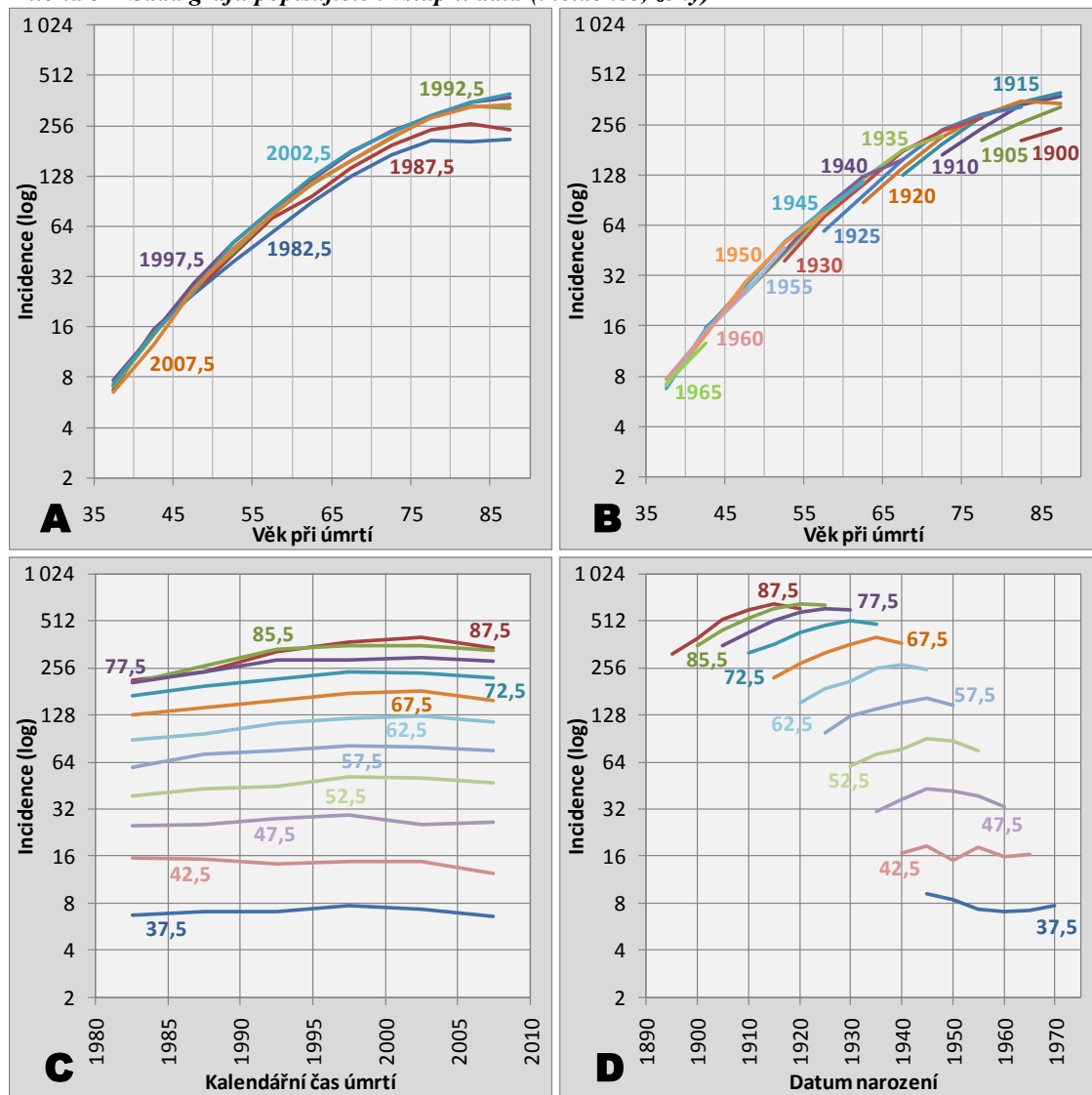
Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora

Příloha 2 – Sada grafů popisujících vstupní data (incidence, muži)



Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora

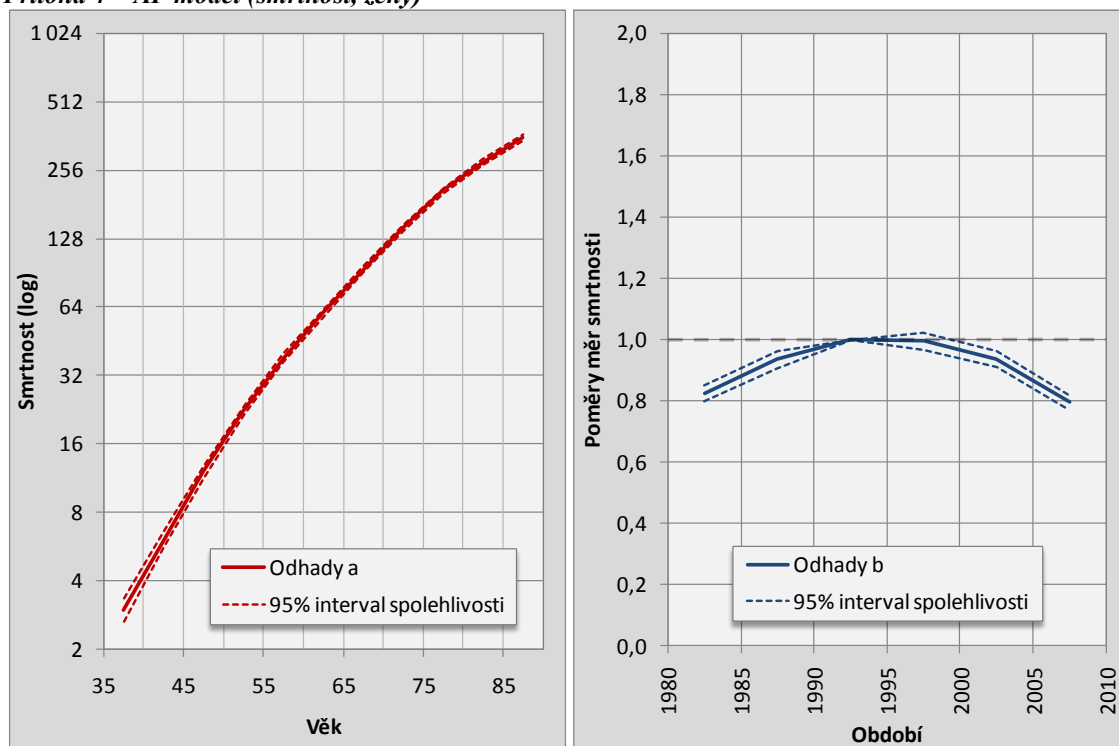
Příloha 3 – Sada grafů popisujících vstupní data (incidence, ženy)



Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora

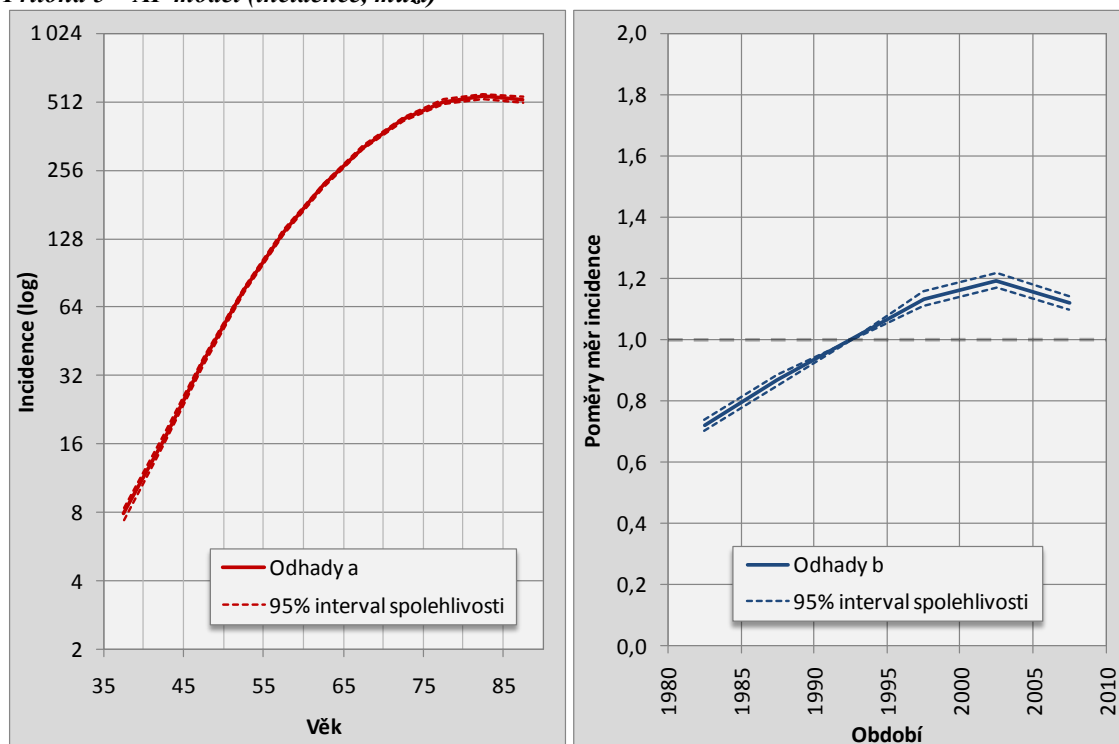
Age-period model

Příloha 4 – AP model (smrtnost, ženy)



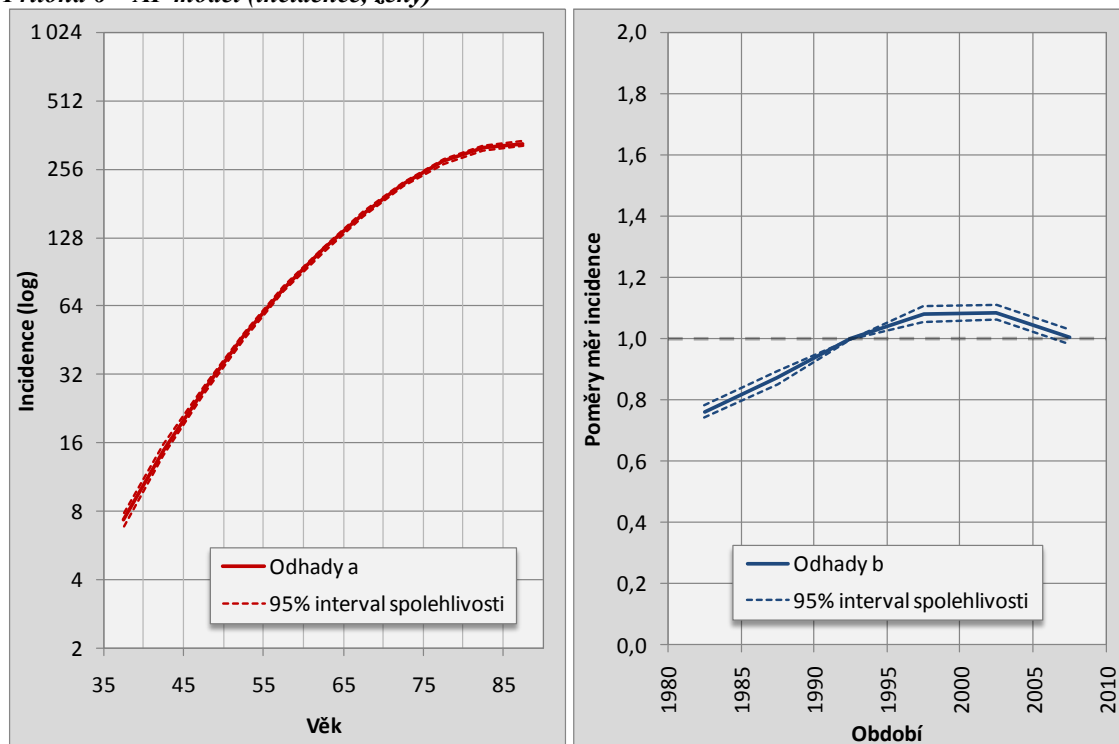
Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

Příloha 5 – AP model (incidence, muži)



Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

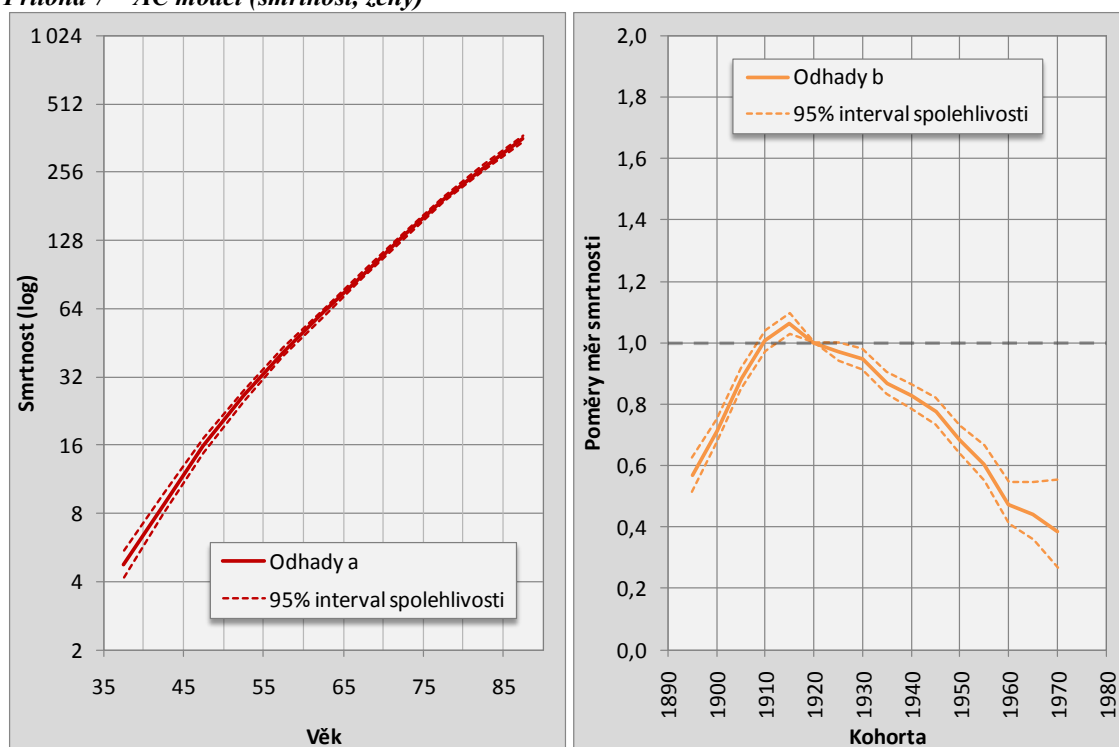
Příloha 6 – AP model (incidence, ženy)



Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

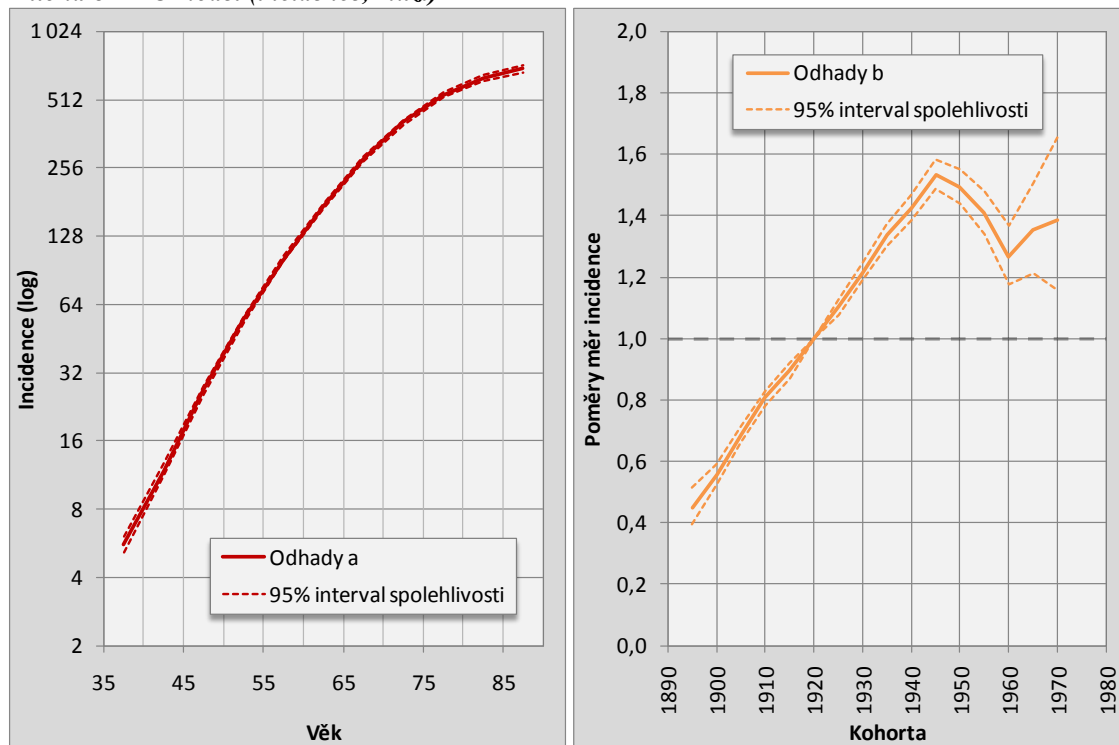
Age-cohort model

Příloha 7 – AC model (smrtnost, ženy)



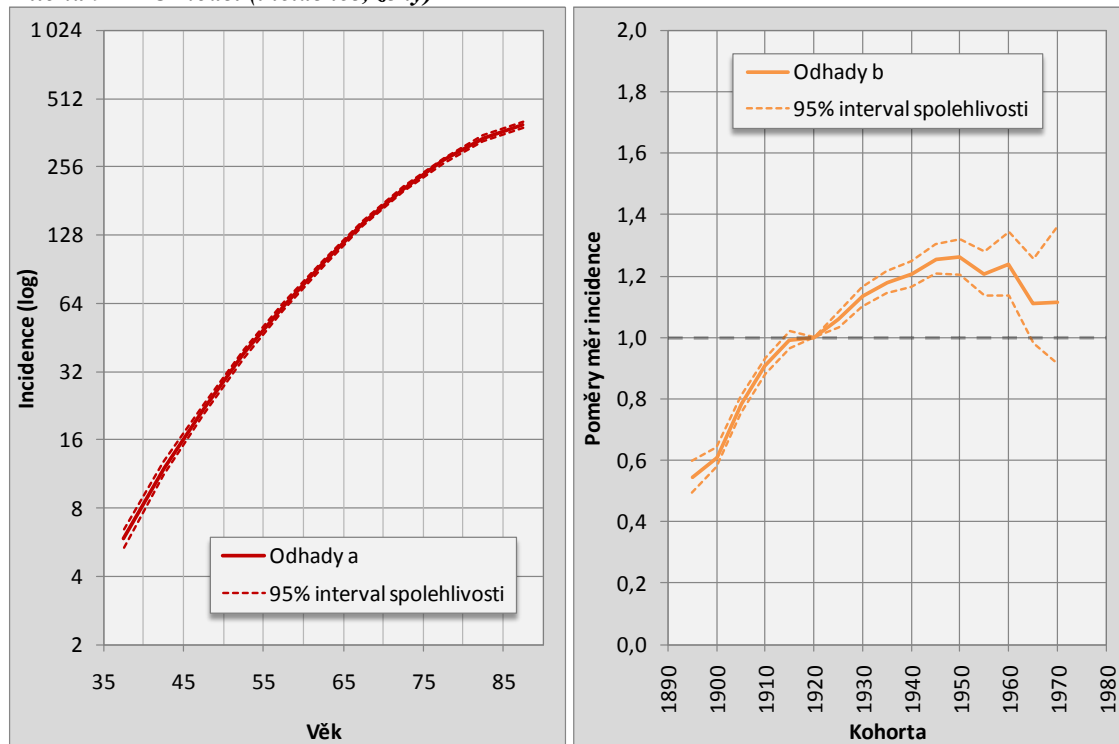
Zdroj: Dušek, Mužik, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

Příloha 8 – AC model (incidence, muži)



Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

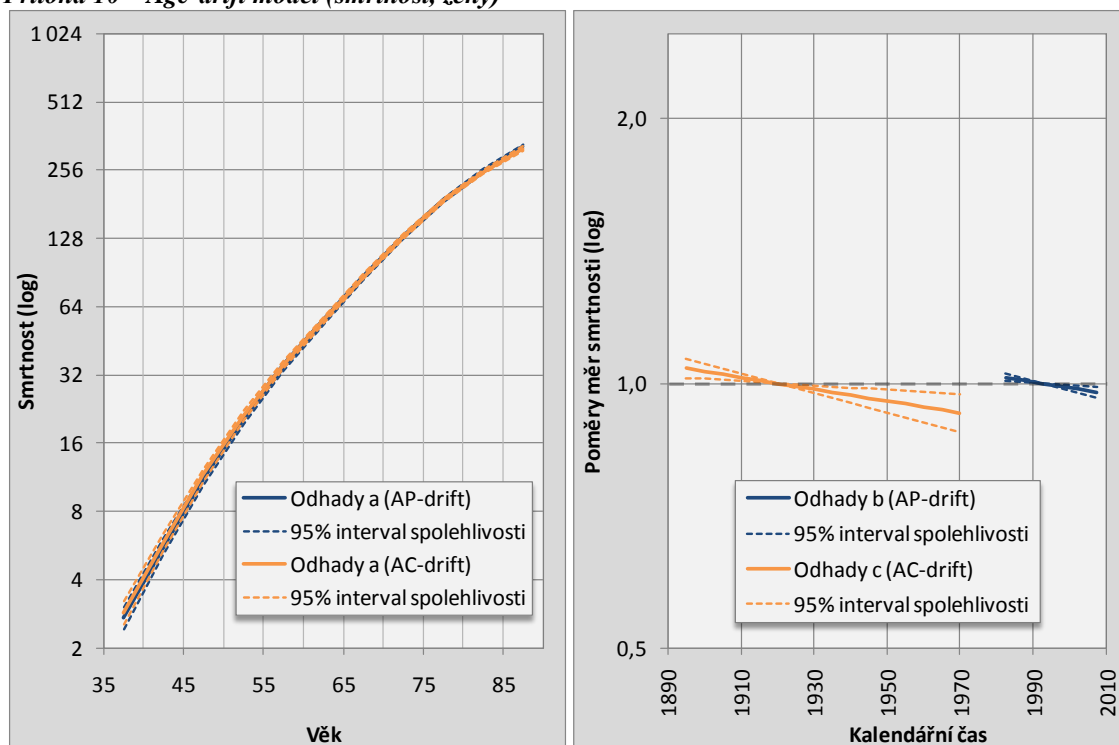
Příloha 9 – AC model (incidence, ženy)



Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

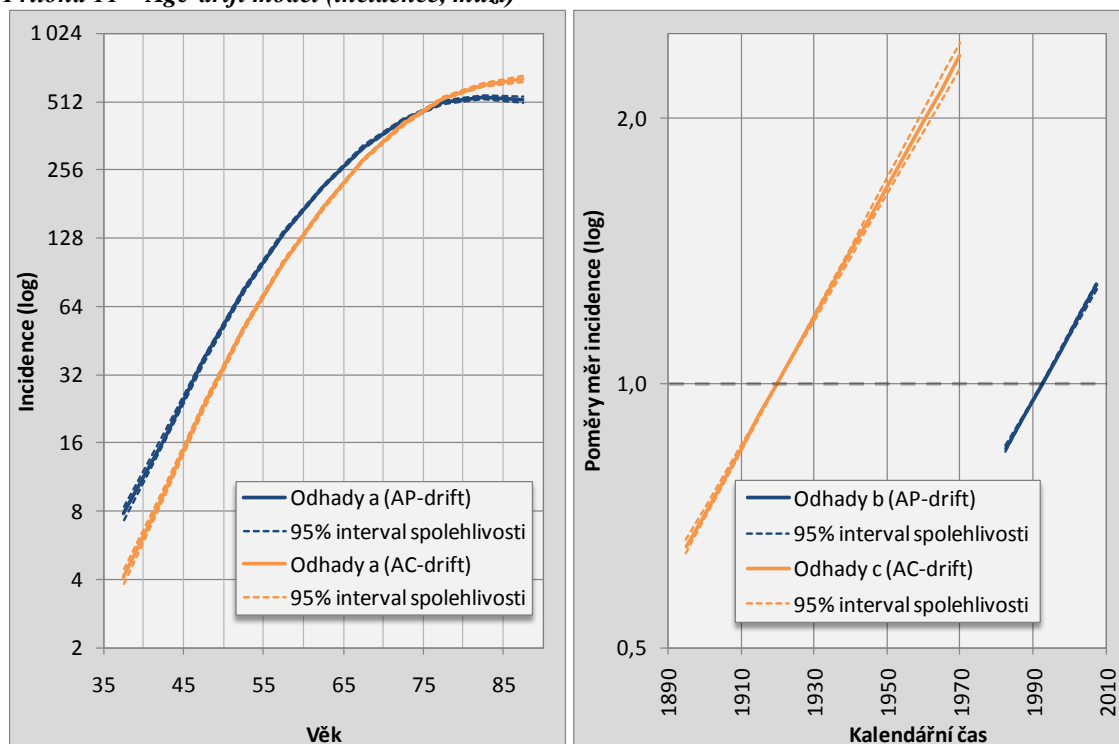
Age-drift model

Příloha 10 – Age-drift model (smrtnost, ženy)



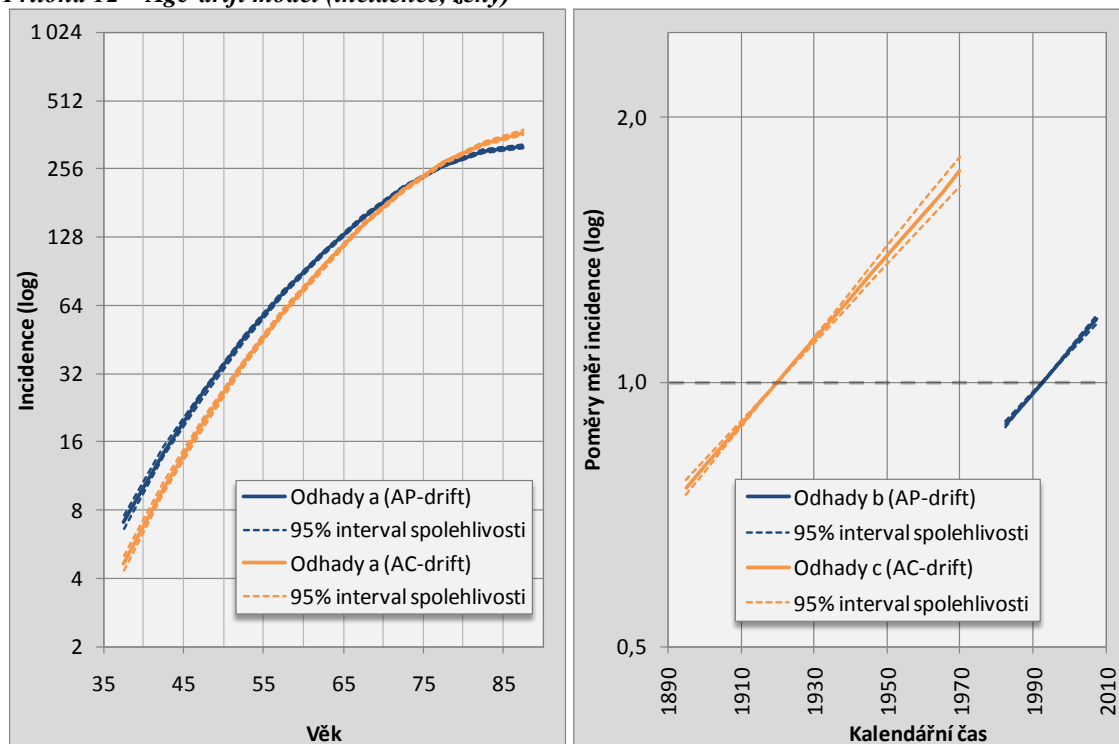
Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

Příloha 11 – Age-drift model (incidence, muži)



Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

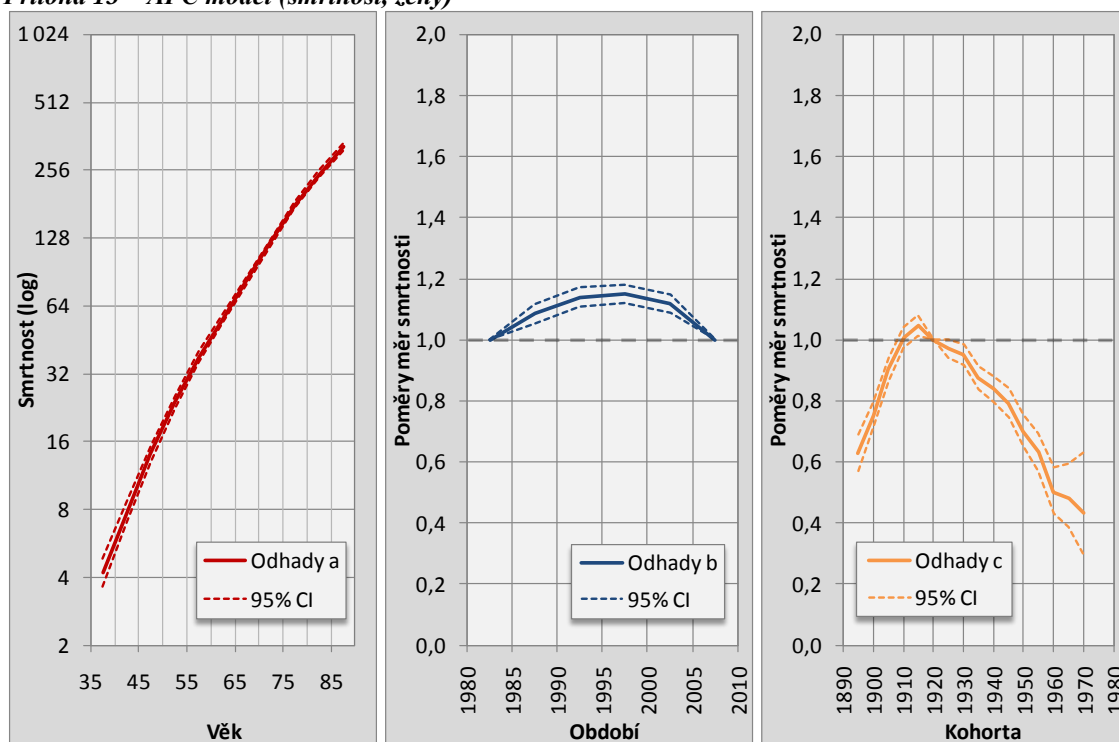
Příloha 12 – Age-drift model (incidence, ženy)



Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

Age-period-cohort model

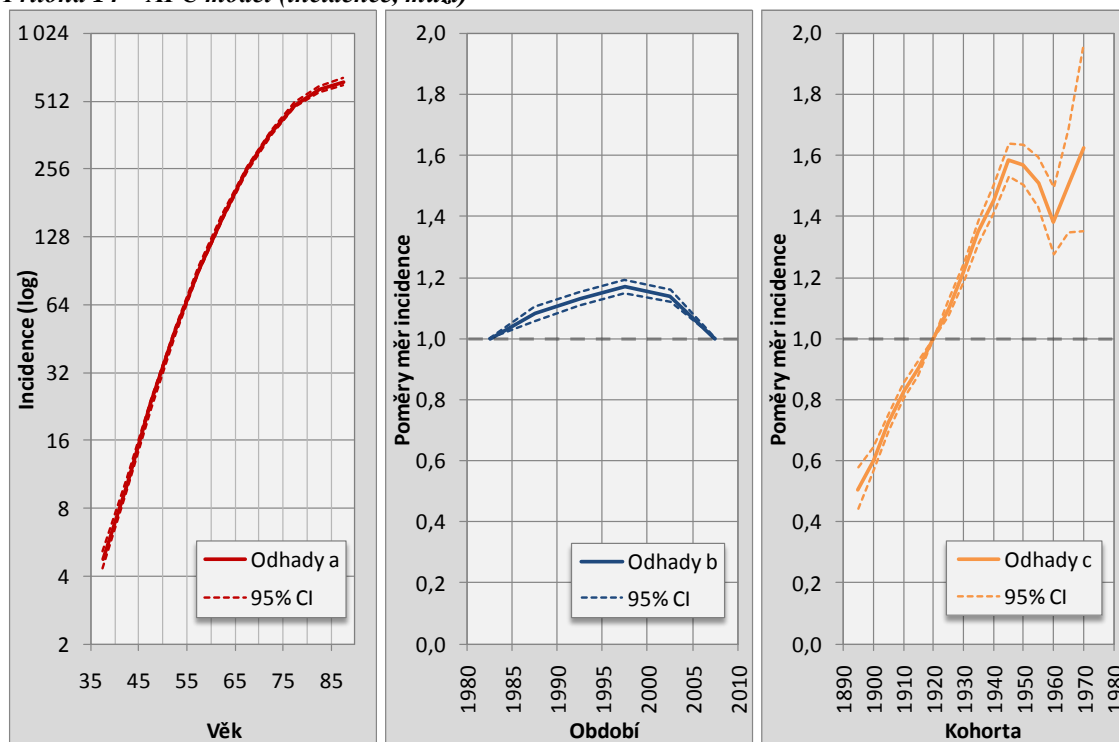
Příloha 13 – APC model (smrtnost, ženy)



Poznámka: 95% CI je zkratkou pro 95% interval spolehlivosti.

Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

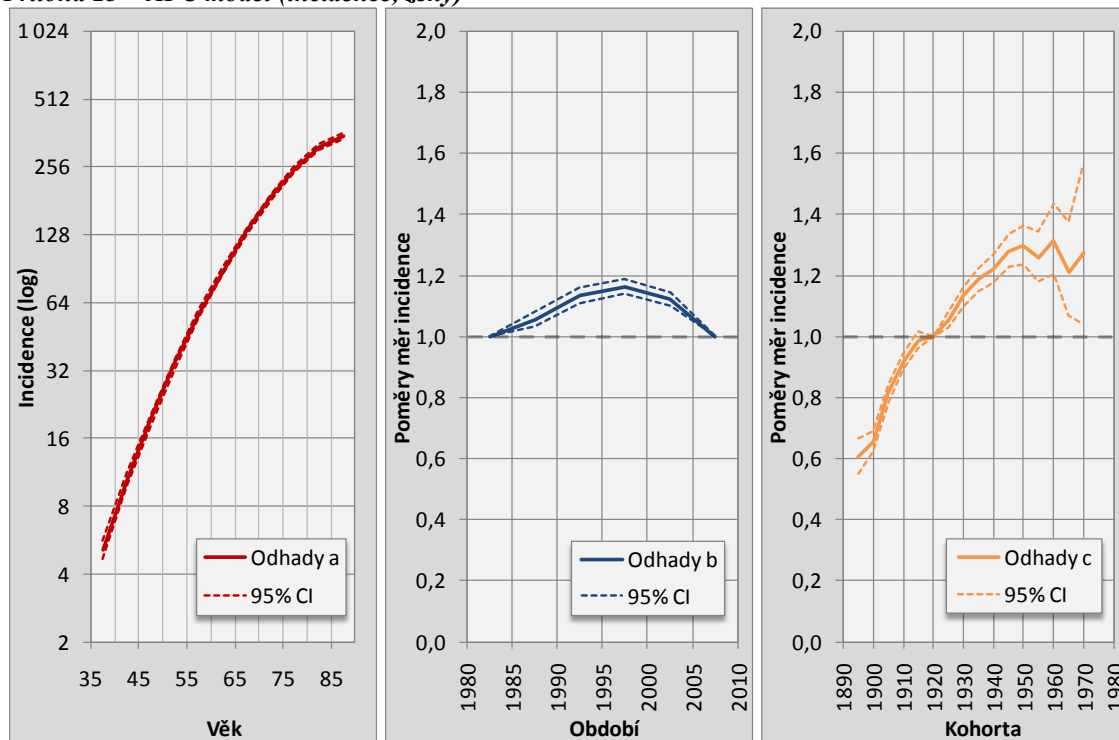
Příloha 14 – APC model (incidence, muži)



Poznámka: 95% CI je zkratkou pro 95% interval spolehlivosti.

Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R

Příloha 15 – APC model (incidence, ženy)



Poznámka: 95% CI je zkratkou pro 95% interval spolehlivosti.

Zdroj: Dušek, Mužík, Kubásek, 2005; Burcin, Kománek, 2002; Český statistický úřad, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; výpočty autora v programu R